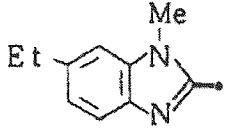
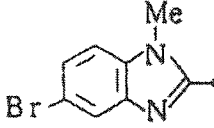
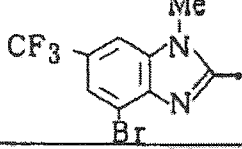
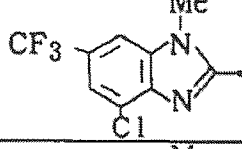
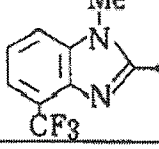
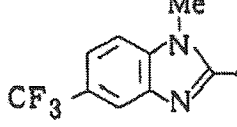
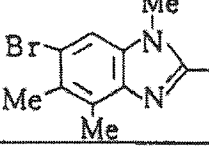
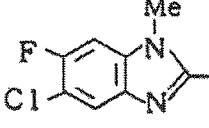
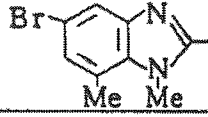
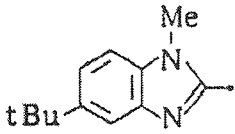
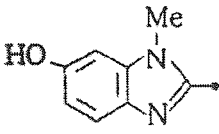
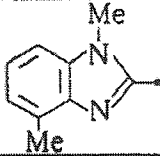
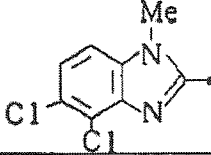
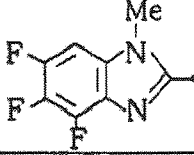
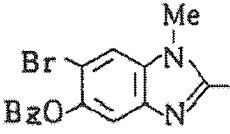
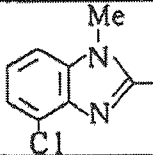
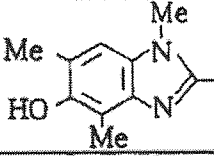
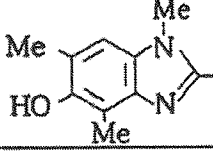
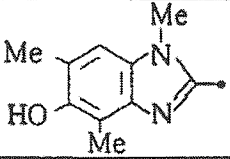
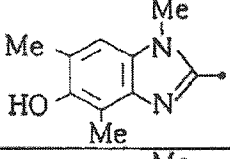
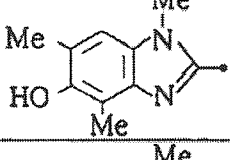
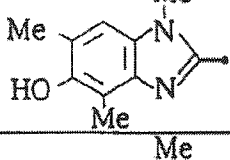
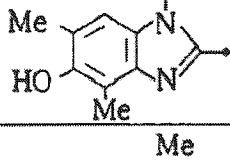
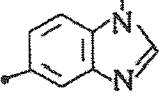
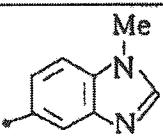
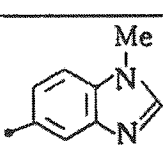
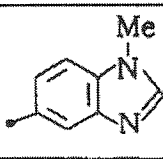
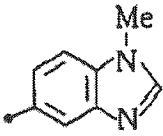
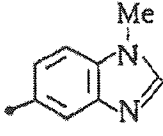
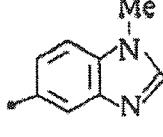
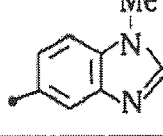
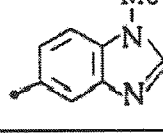
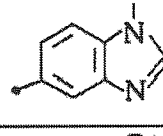
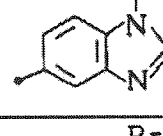
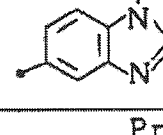
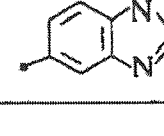
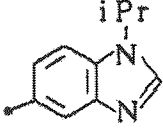
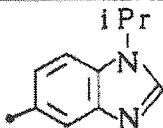
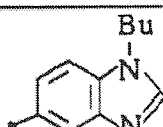
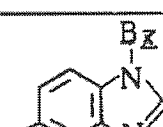
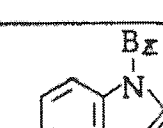
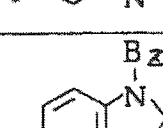
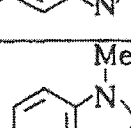
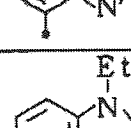
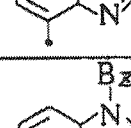


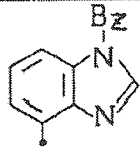
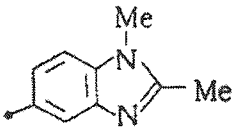
例示化合物 番 号	X	Y	m	R
4-190		O	1	H
4-191		O	1	H
4-192		O	1	H
4-193		O	1	H
4-194		O	1	H
4-195		O	1	H
4-196		O	1	H
4-197		O	1	H
4-198		O	2	H

例示化合物 番号	X	Y	m	R
4-199		O	1	H
4-200		O	1	H
4-201		O	1	H
4-202		O	1	H
4-203		O	1	H
4-204		O	1	H
4-205		O	1	H
4-206		O	1	H
4-207		O	2	H

例示化合物 番 号	X	Y	m	R
4-208		O	3	H
4-209		S	1	H
4-210		O	1	Me
4-211		O	1	MeO
4-212		O	1	Cl
4-213		O	1	H
4-214		O	2	H
4-215		O	3	H
4-216		O	4	H

例示化合物 番 号	X	Y	m	R
4-217		O	5	H
4-218		O	1	MeO
4-219		O	1	Cl
4-220		S	1	H
4-221		S	3	H
4-222		O	1	H
4-223		S	1	H
4-224		O	1	H
4-225		O	1	Cl

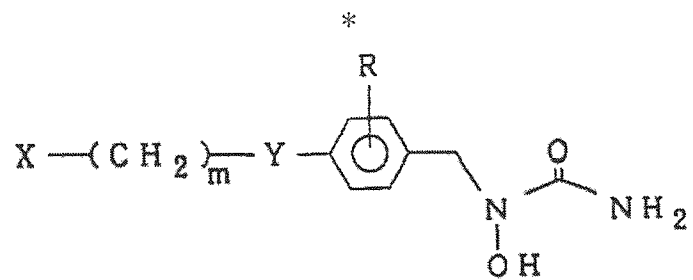
例示化合物 番号	X	Y	m	R
4-226		O	1	H
4-227		S	1	H
4-228		O	1	H
4-229		O	1	H
4-230		O	3	H
4-231		S	1	H
4-232		O	1	H
4-233		O	1	H
4-234		O	1	H

例示化合物 番号	X	Y	m	R
4-235		S	1	H
4-236		O	1	H

【0211】表 5

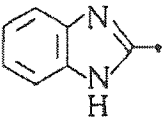
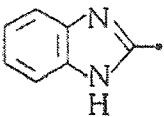
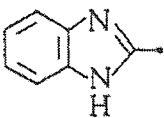
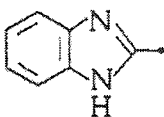
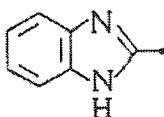
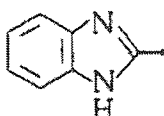
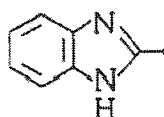
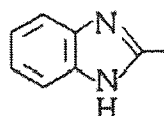
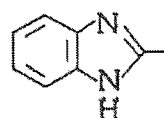
\* 【化11】

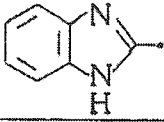
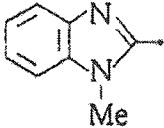
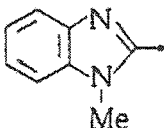
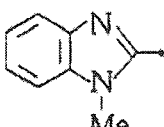
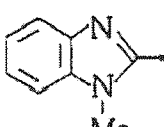
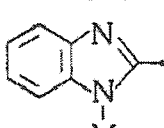
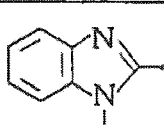
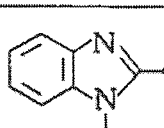
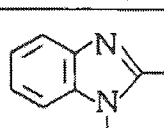
【0212】



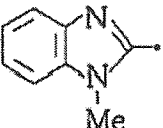
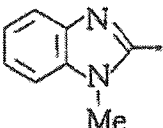
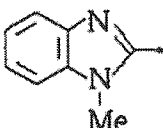
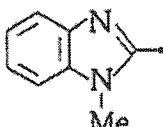
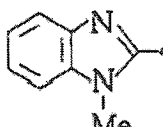
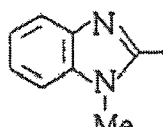
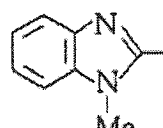
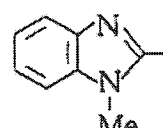
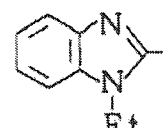
【0213】

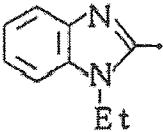
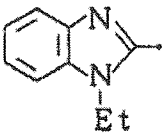
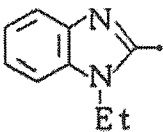
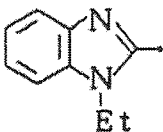
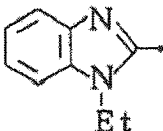
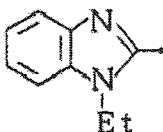
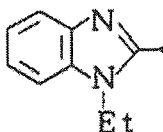
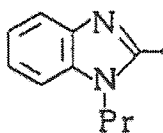
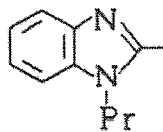
【表111】

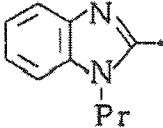
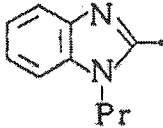
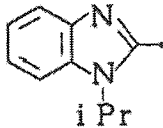
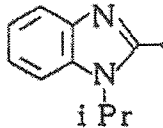
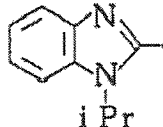
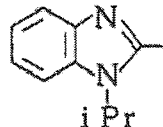
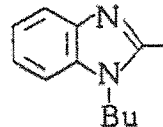
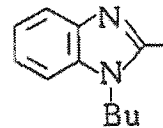
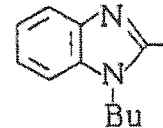
例示化合物 番 号	X	Y	m	R
5-1		O	1	H
5-2		O	2	H
5-3		O	3	H
5-4		O	4	H
5-5		O	5	MeO
5-6		S	1	H
5-7		O	1	MeO
5-8		O	1	Cl
5-9		O	1	Me

例示化合物 番号	X	Y	m	R
5-10		S	1	MeO
5-11		O	1	H
5-12		O	2	H
5-13		O	3	H
5-14		O	4	H
5-15		O	5	H
5-16		S	1	H
5-17		S	2	H
5-18		O	1	MeO

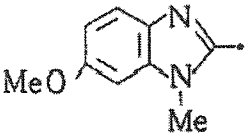
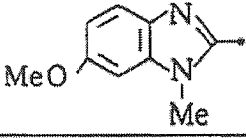
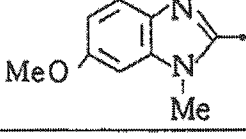
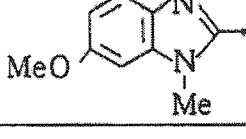
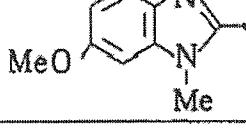
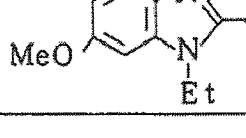
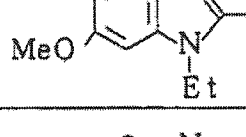
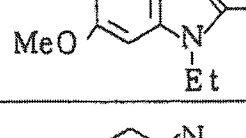
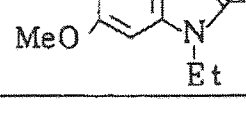


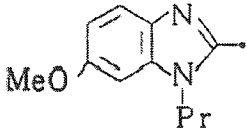
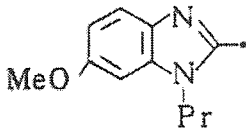
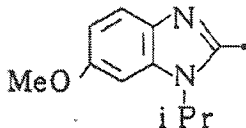
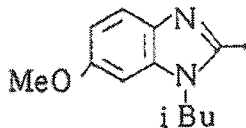
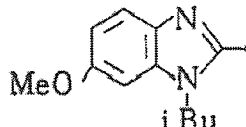
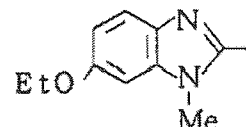
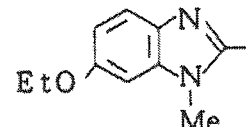
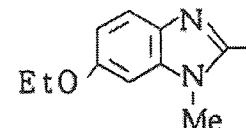
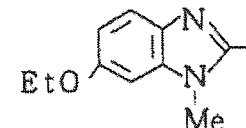
例示化合物 番 号	X	Y	m	R
5-19		O	1	EtO
5-20		O	1	Cl
5-21		O	1	F
5-22		O	1	Me
5-23		O	1	iPr
5-24		O	2	Et
5-25		S	1	Cl
5-26		S	1	Me
5-27		O	1	H

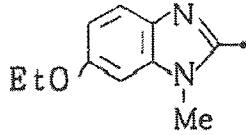
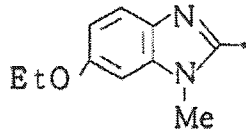
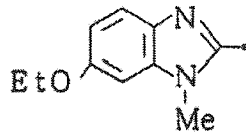
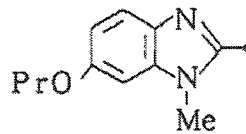
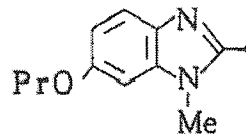
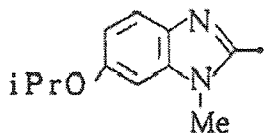
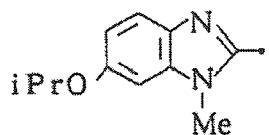
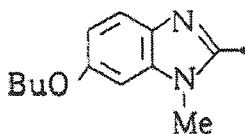
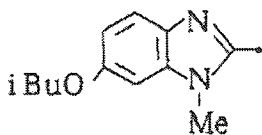
例示化合物 番号	X	Y	m	R
5-28		O	2	H
5-29		O	3	tBu
5-30		O	1	Me
5-31		O	1	MeO
5-32		S	1	H
5-33		S	1	PrO
5-34		S	1	Me
5-35		O	1	H
5-36		O	3	H

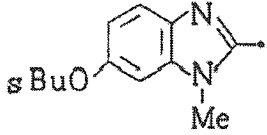
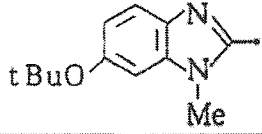
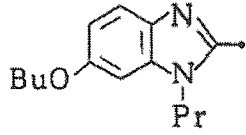
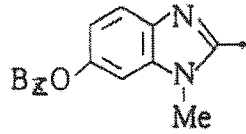
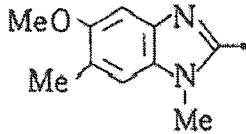
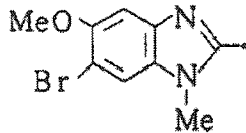
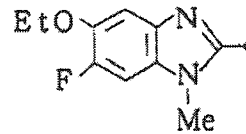
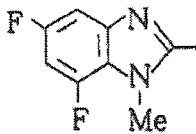
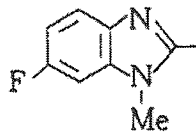
例示化合物 番 号	X	Y	m	R
5-37		O	1	F
5-38		S	1	H
5-39		O	1	H
5-40		O	2	H
5-41		S	1	H
5-42		S	5	Cl
5-43		O	1	H
5-44		O	4	H
5-45		S	1	H

例示化合物 番 号	X	Y	m	R
5-46		O	1	H
5-47		O	3	H
5-48		S	1	H
5-49		O	1	H
5-50		O	2	H
5-51		O	3	H
5-52		O	4	H
5-53		O	5	H
5-54		S	1	H

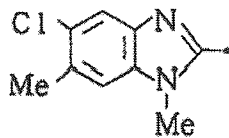
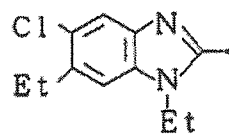
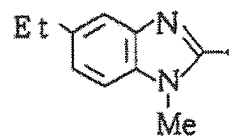
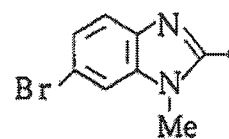
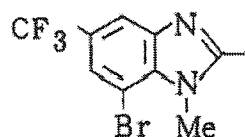
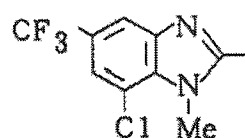
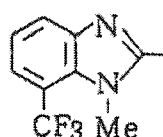
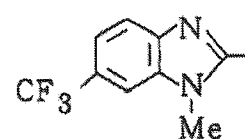
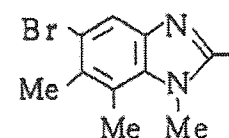
例示化合物 番号	X	Y	m	R
5-55		S	2	H
5-56		O	1	Me
5-57		O	1	MeO
5-58		O	1	F
5-59		O	1	Cl
5-60		O	1	H
5-61		O	2	H
5-62		O	1	MeO
5-63		S	1	H

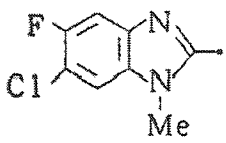
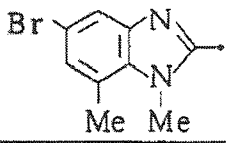
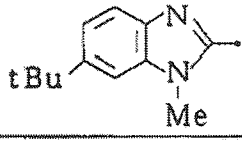
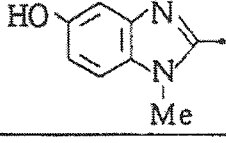
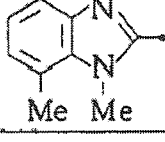
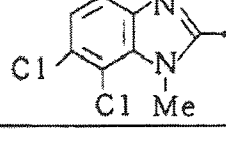
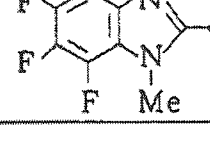
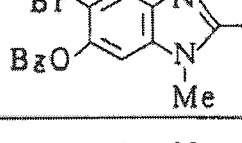
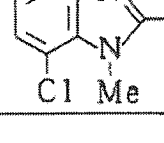
例示化合物 番 号	X	Y	m	R
5-64		O	1	H
5-65		S	1	H
5-66		O	1	H
5-67		O	1	H
5-68		S	1	H
5-69		O	1	H
5-70		O	1	MeO
5-71		O	1	Cl
5-72		O	2	H

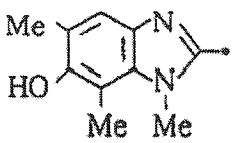
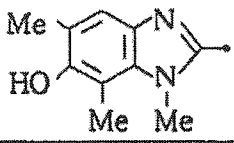
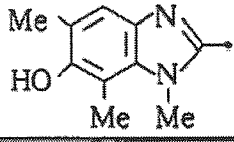
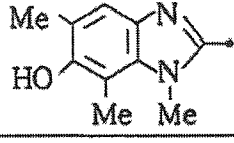
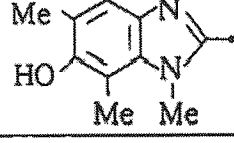
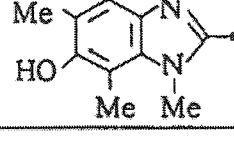
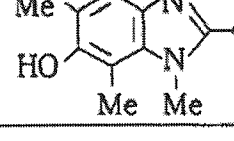
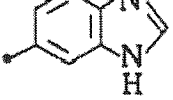
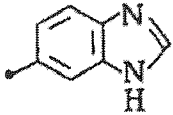
例示化合物 番 号	X	Y	m	R
5-73		O	3	H
5-74		S	1	H
5-75		S	4	Et
5-76		O	1	H
5-77		S	1	H
5-78		O	1	H
5-79		O	3	H
5-80		O	1	H
5-81		O	1	H

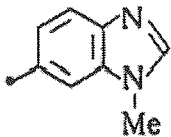
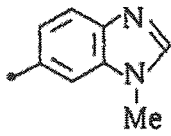
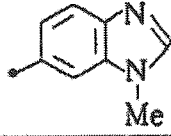
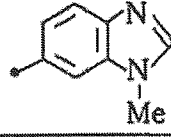
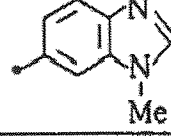
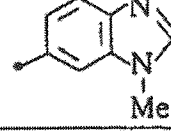
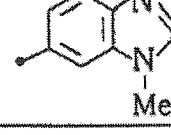
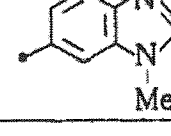
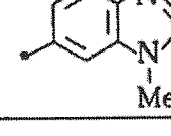
例示化合物 番 号	X	Y	m	R
5-82		O	1	H
5-83		O	1	H
5-84		O	1	H
5-85		O	1	H
5-86		O	1	H
5-87		O	1	H
5-88		O	1	H
5-89		O	1	H
5-90		O	1	H



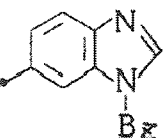
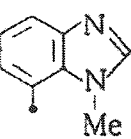
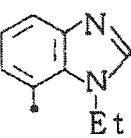
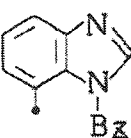
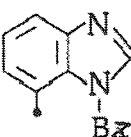
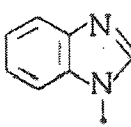
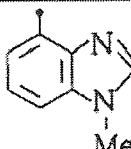
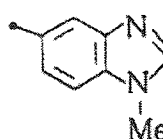
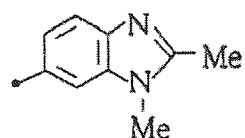
例示化合物 番 号	X	Y	m	R
5-91		O	1	H
5-92		O	1	H
5-93		O	1	H
5-94		O	1	H
5-95		O	1	H
5-96		O	1	H
5-97		O	1	H
5-98		O	1	H
5-99		O	1	H

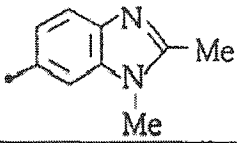
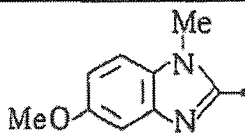
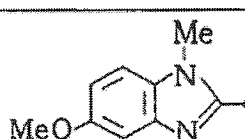
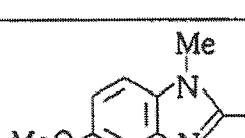
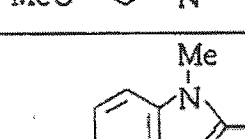
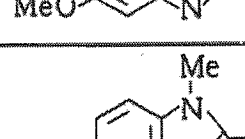
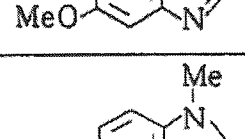
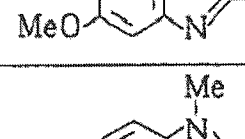
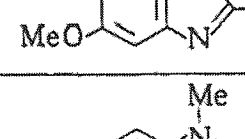
例示化合物 番号	X	Y	m	R
5-100		O	1	H
5-101		O	1	H
5-102		O	1	H
5-103		O	1	H
5-104		O	1	H
5-105		O	1	H
5-106		O	1	H
5-107		O	1	H
5-108		O	1	H

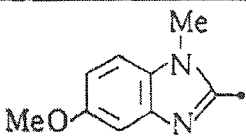
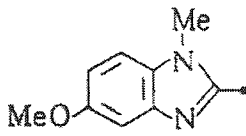
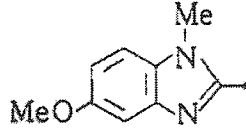
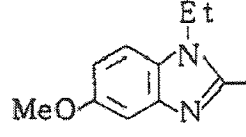
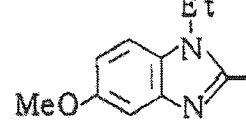
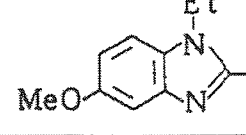
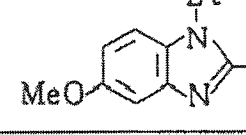
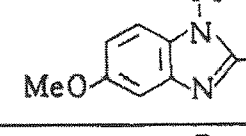
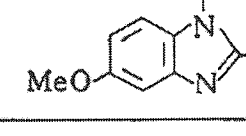
例示化合物 番 号	X	Y	m	R
5-109		O	1	H
5-110		O	2	H
5-111		O	3	H
5-112		S	1	H
5-113		O	1	Me
5-114		O	1	MeO
5-115		O	1	Cl
5-116		O	1	H
5-117		S	1	H

例示化合物 番号	X	Y	m	R
5-118		O	1	H
5-119		O	2	H
5-120		O	3	H
5-121		O	4	H
5-122		O	5	H
5-123		O	1	MeO
5-124		O	1	Cl
5-125		S	1	H
5-126		S	3	H

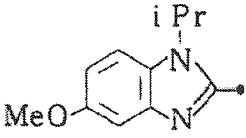
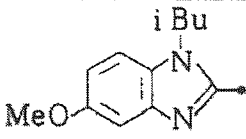
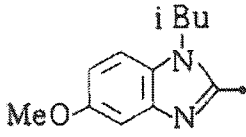
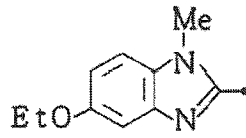
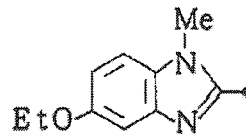
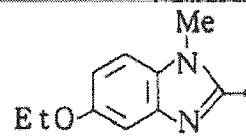
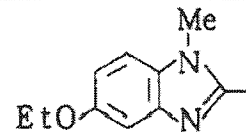
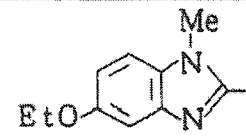
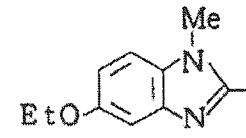
例示化合物 番 号	X	Y	m	R
5-127		O	1	H
5-128		S	1	H
5-129		O	1	H
5-130		O	1	Cl
5-131		O	1	H
5-132		S	1	H
5-133		O	1	H
5-134		O	1	H
5-135		O	3	H

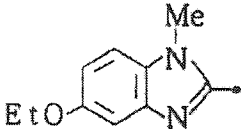
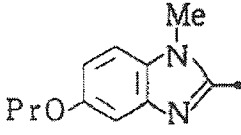
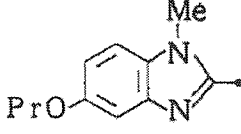
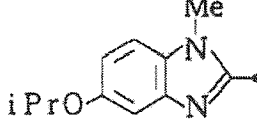
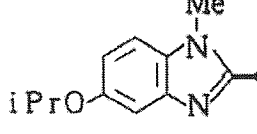
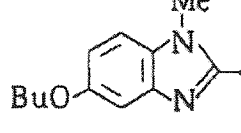
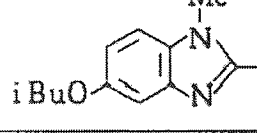
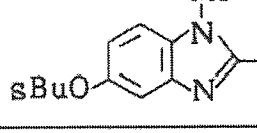
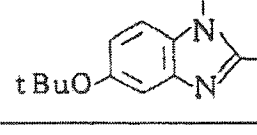
例示化合物 番号	X	Y	m	R
5-136		S	1	H
5-137		O	1	H
5-138		O	1	H
5-139		O	1	H
5-140		S	1	H
5-141		O	1	H
5-142		O	1	H
5-143		O	1	H
5-144		O	1	H

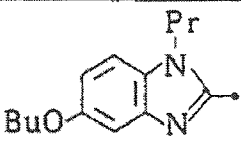
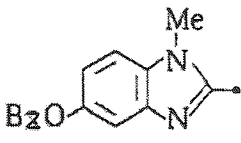
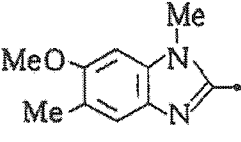
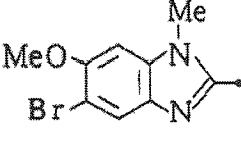
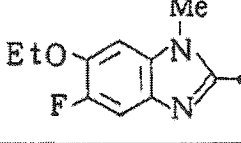
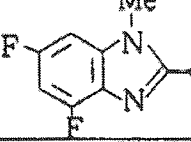
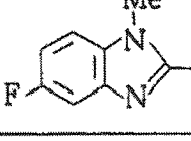
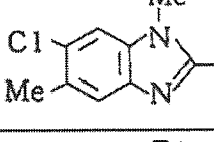
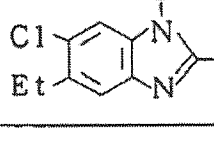
例示化合物 番号	X	Y	m	R
5-145		S	1	H
5-146		O	1	H
5-147		O	2	H
5-148		O	3	H
5-149		O	4	H
5-150		O	5	H
5-151		S	1	H
5-152		S	2	H
5-153		O	1	Me

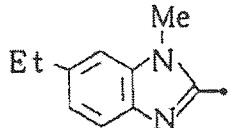
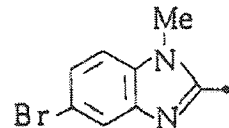
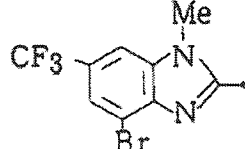
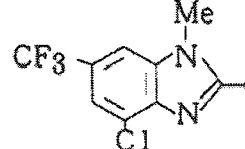
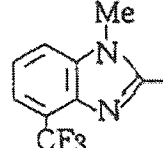
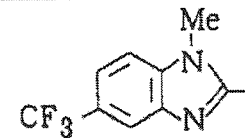
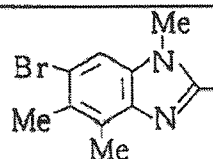
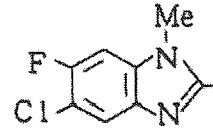
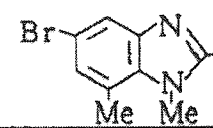
例示化合物 番号	X	Y	m	R
5-154		O	2	Me
5-155		O	1	F
5-156		O	1	Cl
5-157		O	1	H
5-158		O	2	H
5-159		O	1	MeO
5-160		S	1	H
5-161		O	1	H
5-162		S	1	H

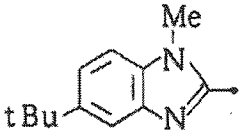
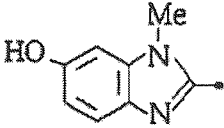
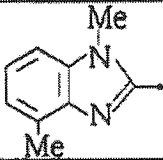
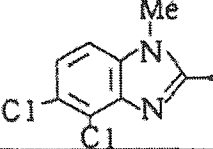
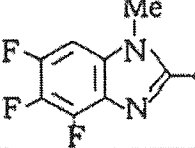
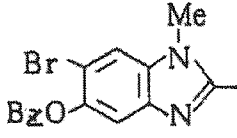
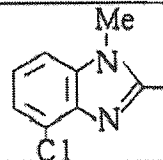
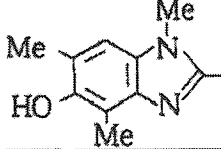
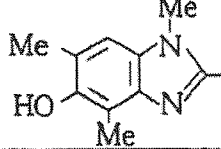


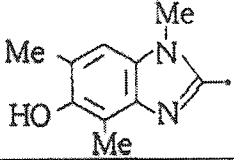
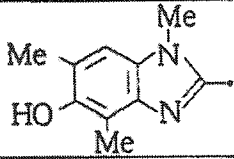
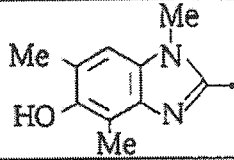
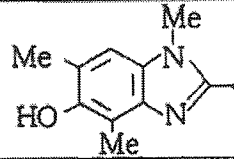
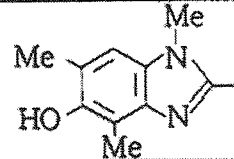
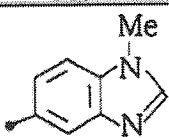
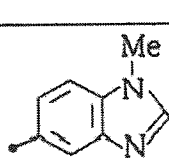
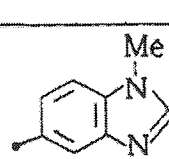
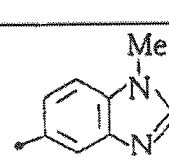
例示化合物 番号	X	Y	m	R
5-163		O	1	H
5-164		O	1	H
5-165		S	1	H
5-166		O	1	H
5-167		O	1	MeO
5-168		O	1	Cl
5-169		O	2	H
5-170		O	3	H
5-171		S	1	H

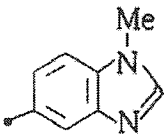
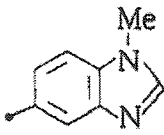
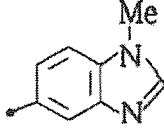
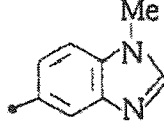
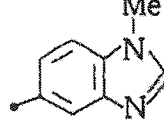
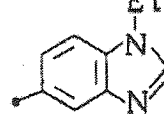
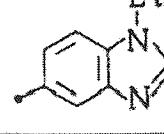
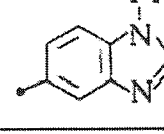
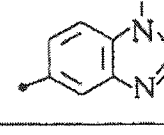
例示化合物 番号	X	Y	m	R
5-172		S	4	Et
5-173		O	1	H
5-174		S	1	H
5-175		O	1	H
5-176		O	3	H
5-177		O	1	H
5-178		O	1	H
5-179		O	1	H
5-180		O	1	H

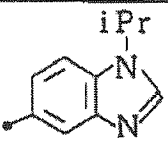
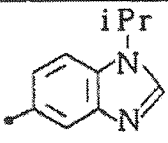
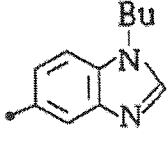
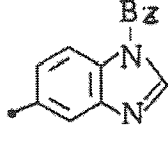
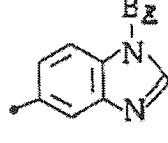
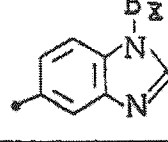
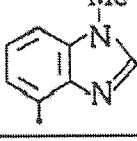
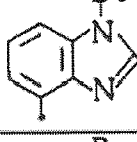
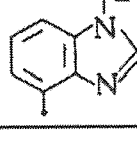
例示化合物 番 号	X	Y	m	R
5-181		O	1	H
5-182		O	1	H
5-183		O	1	H
5-184		O	1	H
5-185		O	1	H
5-186		O	1	H
5-187		O	1	H
5-188		O	1	H
5-189		O	1	H

例示化合物 番号	X	Y	m	R
5-190		O	1	H
5-191		O	1	H
5-192		O	1	H
5-193		O	1	H
5-194		O	1	H
5-195		O	1	H
5-196		O	1	H
5-197		O	1	H
5-198		O	2	H

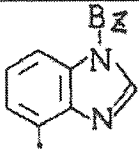
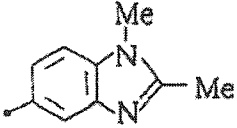
例示化合物 番 号	X	Y	m	R
5-199		O	1	H
5-200		O	1	H
5-201		O	1	H
5-202		O	1	H
5-203		O	1	H
5-204		O	1	H
5-205		O	1	H
5-206		O	1	H
5-207		O	2	H

例示化合物 番 号	X	Y	m	R
5-208		O	3	H
5-209		S	1	H
5-210		O	1	Me
5-211		O	1	MeO
5-212		O	1	Cl
5-213		O	1	H
5-214		O	2	H
5-215		O	3	H
5-216		O	4	H

例示化合物 番号	X	Y	m	R
5-217		O	5	H
5-218		O	1	MeO
5-219		O	1	Cl
5-220		S	1	H
5-221		S	3	H
5-222		O	1	H
5-223		S	1	H
5-224		O	1	H
5-225		O	1	Cl

例示化合物 番 号	X	Y	m	R
5-226		O	1	H
5-227		S	1	H
5-228		O	1	H
5-229		O	1	H
5-230		O	3	H
5-231		S	1	H
5-232		O	1	H
5-233		O	1	H
5-234		O	1	H



例示化合物 番号	X	Y	m	R
5-235		S	1	H
5-236		O	1	H

【0240】表1ないし表5において、  
Me=メチル、 Et=エチル、 Pr=プロ  
ピル、  
iPr=イソプロピル、 Bu=ブチル、 iBu=  
イソブチル、  
tBu=ターシャリブチル、 Bz=ベンジル、  
Ac=アセチル、  
を示す。

【0241】上記表において、好適には、例示化合物番  
号 1-11、1-16、1-18、1-22、1-2  
7、1-49、1-50、1-54、1-56、1-9  
8、1-100、1-109、1-129、1-14  
6、1-155、1-156、1-229、1-23  
7、1-238、1-247、1-250、2-11、  
2-49、2-146、2-229、2-237、2-  
250、3-11、3-49、3-146、3-22  
9、3-237、3-250、4-11、4-49、4  
-146、4-229、4-237、4-250、5-  
11、5-49、5-146、5-229、5-23  
7、5-250の化合物である。

【0242】更に好適には、例示化合物番号 1-1  
1、1-16、1-18、1-22、1-27、1-4  
9、1-50、1-54、1-56、1-98、1-1  
00、1-109、1-129、1-146、1-22  
9、1-237、1-238、1-247、1-250  
2-11、2-49、2-146、2-229、2-2  
37、2-250、3-11、3-49、3-146、  
3-229、3-237、3-250の化合物である。

【0243】更に好適には、例示化合物番号 1-1  
1、1-16、1-27、1-49、1-50、1-5

4、1-98、1-100、1-109、1-129、  
1-146、1-229、1-237、1-238、1  
-250の化合物である。

【0244】最も好適には、例示化合物番号  
20 1-11； 5-[4-(1-メチルベンズイミダゾ  
ール-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2、  
4-ジオン、  
1-49； 5-[4-(6-メトキシ-1-メチルベ  
ンズイミダゾール-2-イルメトキシ) ベンジル] チア  
ゾリジン-2、4-ジオン、  
1-146； 5-[4-(5-メトキシ-1-メチル  
ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ) ベンジル] チ  
アゾリジン-2、4-ジオン、  
1-229； 5-[4-(1-ベンジルベンズイミダ  
ゾール-5-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-  
2、4-ジオン、  
1-237； 5-[4-(5-ヒドロキシ-1, 4,  
6, 7-テトラメチルベンズイミダゾール-2-イルメ  
トキシ) ベンジル] チアゾリジン-2、4-ジオン、お  
よび  
1-250； 5-[4-(5-アセトキシ-1, 4,  
6, 7-テトラメチルベンズイミダゾール-2-イルメ  
トキシ) ベンジル] チアゾリジン-2、4-ジオンであ  
る。

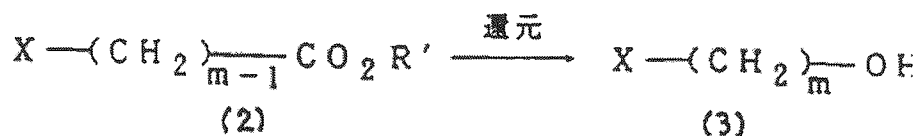
【0245】

【発明の実施の形態】次に、前記一般式(1)を有する  
化合物の製造法を述べる。製造法(1)

【0246】

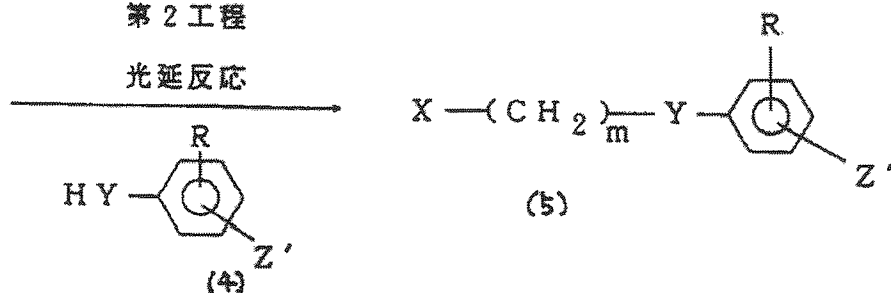
【化12】

## 第1工程



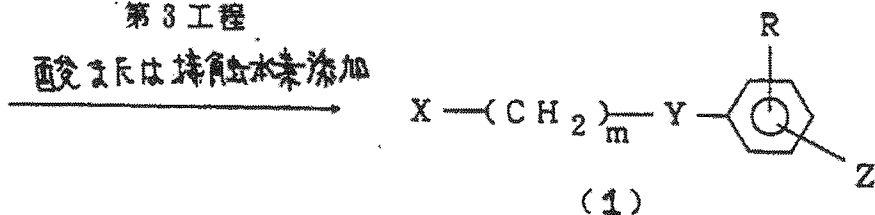
## 第2工程

## 光延反応



## 第3工程

## 酸または塩基触媒添加



【0247】第1工程は前記一般式(3)(式中、Xおよびmは前述したものと同意義を示す。)を有する化合物を製造する工程であり、前記一般式(2)(式中、Xおよびmは前述したものと同意義を示し、R'は炭素数1ないし5個を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を示す。)を有する化合物を還元することにより行なわれる。

【0248】R'が示す炭素数1ないし5個を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル基としては、置換分

(b)について述べたのと同様な基をあげることができる。好適にはメチル、エチル、n-ブチルである。

【0249】反応は通常、還元剤の存在下で水素添加することにより行なわれる。

【0250】使用される還元剤としては、例えば水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソプロピルアルミニウムのような金属水素化物があげられる。

【0251】反応は通常、溶剤の存在下で好適に行なわれる。使用される溶剤としては、反応に影響を与えなければ特に限定はなく例えば、ベンゼン、トルエン、キシ

レン、ヘキサン、ヘプタンのような炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類；またはこれらの混合溶剤が好適に用いられる。

【0252】反応は冷却下ないし加温下で行なわれる。

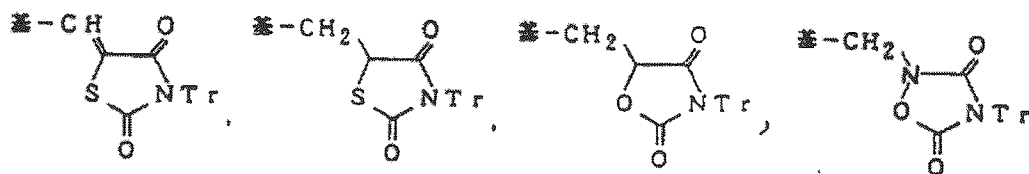
【0253】反応時間は反応試薬、反応温度などによって異なるが、通常0.5時間ないし数日間である。

【0254】反応は好適にはアルコール類またはアルコール類との混合溶剤中で水素化ホウ素リチウムの存在下、1時間ないし1日間、室温ないし還流下で行なわれるか、あるいは炭化水素類またはエーテル類の溶剤中、水素化アルミニウムリチウムまたは水素化ジイソプロピルアルミニウムの存在下、1時間ないし10時間、冷却下ないし加温下で行なわれる。

【0255】第2工程は前記一般式(5)(式中、X、Y、Rおよびmは前述したものと同意義を示し、Z'は

【0256】

【化13】



【0257】(式中、Trはトリフェニルメチル基を示す。)を有する化合物を製造する工程であり、前記一般式(3)(式中、Xおよびmは前述したものと同意義を示す。)を有する化合物と前記一般式(4)(式中、Y、RおよびZ'は前述したものと同意義を示す。)を有する化合物とを通常の光延反応〔0. Mitsunobu、シンセシス(Synthesis)、1頁(1981年)〕に準じた反応に付すことによって行なわれる。

【0258】反応は通常溶剤の存在下でアゾ化合物類とホスフィン類の存在下で行われる。

【0259】反応試薬のアゾ化合物類としてはアゾジカルボン酸ジエチル、1、1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジンなどが用いられる。ホスフィン類としてはトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどが用いられる。

【0260】反応は通常、溶剤の存在下で好適に行われる。使用される溶剤としては反応に影響を与えなければ特に限定はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタンのような炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、1、2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；またはこれらの混合溶剤が好適に用いられる。

【0261】反応温度は室温下ないし加温下で行なわれ、好適には室温下ないし60℃で行われる。

【0262】反応時間は反応試薬、反応温度、溶剤などによって異なるが、通常数時間ないし数日間であり、好適には5時間ないし3日間である。

【0263】第3工程は前記一般式(1)(式中、X、Y、Z、Rおよびmは前述したものと同意義を示す。但し、Zが、基  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{OH})\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、であるものは除く。)を有する化合物を製造する工程であり、前記一般式(5)(式中、X、Y、R、mおよびZ'は前述したものと同意義を示す。)を有する化合物に溶剤の存在下または非存在下でトリフルオロ酢

酸、トリフルオロメタンスルホン酸、酢酸、塩酸、硫酸などのような酸と反応させることによって行なわれる。

【0264】溶剤を使用する場合、使用される溶剤としては反応に影響を与えなければ特に限定はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタンのような炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；酢酸エチル、酢酸メチルのようなエステル類；水；またはこれらの混合溶剤が好適に用いられる。反応温度は氷冷下ないし加温下である。反応時間は反応試薬、反応温度、溶剤などによって異なるが、通常数十分ないし数十時間であり、好適には0.5時間ないし10時間である。

【0265】また、本工程は前記一般式(5)を有する化合物に接触水素添加反応を行うことによって達成される。使用される触媒としては例えばパラジウム炭素、パラジウム黒、酸化白金、白金黒などがあげられ、好適にはパラジウム炭素である。

【0266】反応は通常、溶剤の存在下で好適に行なわれる。使用される溶剤としては反応に影響を与えなければ特に限定はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタンのような炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；またはこれらの混合溶剤が好適に用いられる。

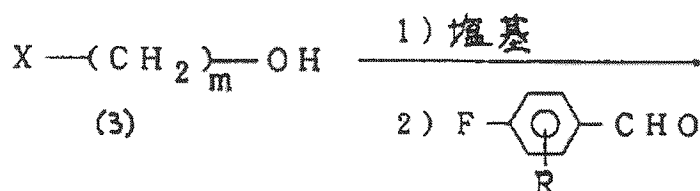
【0267】反応温度は室温下ないし加温下である。

【0268】反応時間は反応試薬、反応温度、溶剤などによって異なるが、通常数時間ないし数日間であり、好適には1時間ないし1日間である。製造法(11)

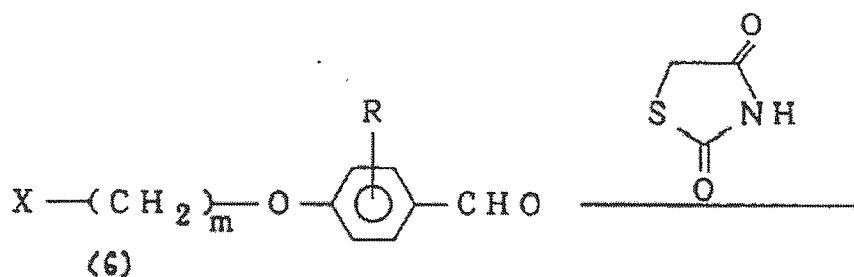
【0269】

【化14】

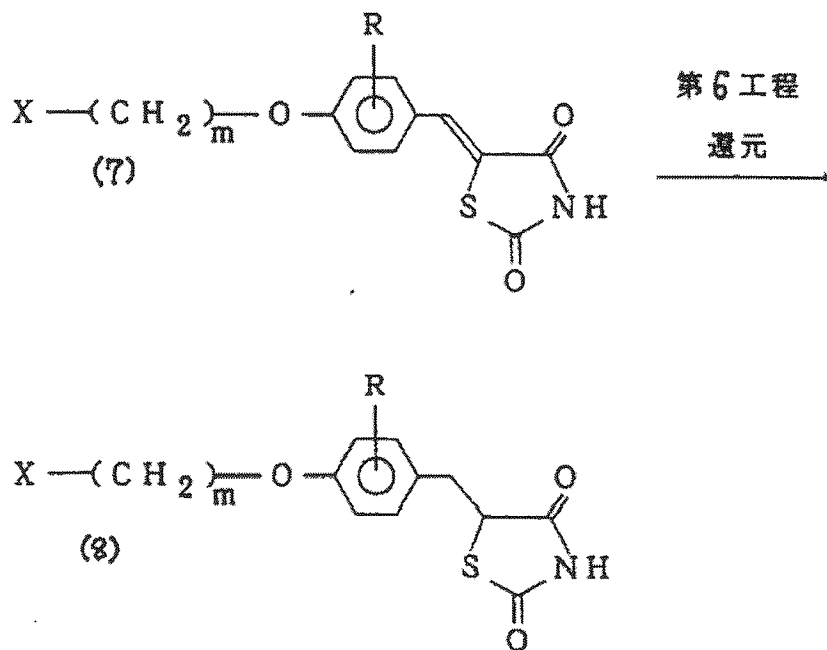
## 第4工程



## 第5工程



## 第6工程



【0270】第4工程は前記一般式(6)(式中、X、Rおよびmは前述したものと同意義を示す。)を有する化合物を製造する工程であり、前記一般式(3)(式中、Xおよびmは前述したものと同意義を示す。)に水素化ナトリウムのような塩基を作用させた(第1段階)後、2-メトキシ-4-フルオロベンズアルデヒド、3-メチル-4-フルオロベンズアルデヒドのようなp-フルオロベンズアルデヒド誘導体と反応させる(第2段階)ことにより達成される。

【0271】第1段階は通常、溶剤の存在下で好適に行

ければ特に限定はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタンのような炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；またはこれらの混合溶剤が好適に用いられる。

【0272】反応は氷冷下ないし加温下で行なわれる。

【0273】反応時間は反応試薬、反応温度、溶剤などによって異なるが、通常数十分ないし1日間であり、好適には1時間ないし10時間である。

合物中に p-フクロベンズアルデヒド誘導体を加え、室温下ないし加温下に反応させることによって行なわれる。

【0275】反応時間は反応試薬、反応温度などによって異なるが、通常数十分ないし数日間である。

【0276】第5工程は前記一般式(7)(式中、X、Rおよびmは前述したものと同意義を示す。)を有する化合物を製造する工程であり、前記一般式(6)(式中、X、Rおよびmは前述したものと同意義を示す。)を有する化合物とチアゾリジン-2、4-ジオンとを反応させることによって得られる。

【0277】反応は触媒の存在下または非存在下で行なわれる。反応を触媒の存在下で行う場合、使用される触媒としては、例えば酢酸ナトリウム、ピペリジニウムアセテートまたはピペリジニウムベンゾエートなどがあげられる。

【0278】反応は通常、溶剤の存在下で好適に行なわれる。使用される溶剤としては反応に影響を与えなければ特に限定はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタンのような炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルのようなニトリル類；ギ酸エチル、酢酸エチルのようなエステル類；またはこれらの混合溶剤が好適に用いられる。

【0279】反応は通常加温下に行なわれる。

【0280】反応時間は反応試薬、反応温度、溶剤など

によって異なるが、通常1時間ないし50時間である。

【0281】第6工程は前記一般式(8)(式中、X、Rおよびmは前述したものと同意義を示す。)を有する化合物を製造する工程であり、前記一般式(7)(式中、X、Rおよびmは前述したものと同意義を示す。)を有する化合物を接触水素添加反応による還元が付すことによって行なわれる。使用される触媒としては、例えばパラジウム-炭素、パラジウム黒であり、好適にはパラジウム-炭素である。

10 【0282】反応は通常、溶剤の存在下で好適に行われる。使用される溶剤としては、反応に影響を与えなければ特に限定はなく、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタンのような炭化水素類；ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテル類；メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類；ギ酸、酢酸、プロピオン酸のような有機酸類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類またはこれらの混合溶剤が好適に用いられる。

20 【0283】反応は室温下ないし加温下に行われる。

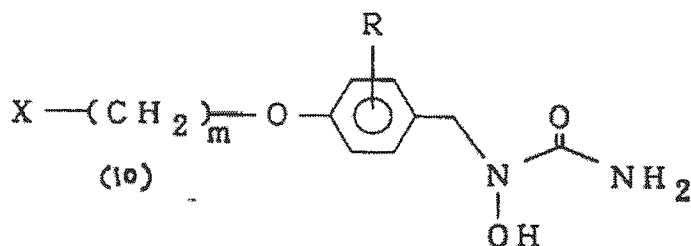
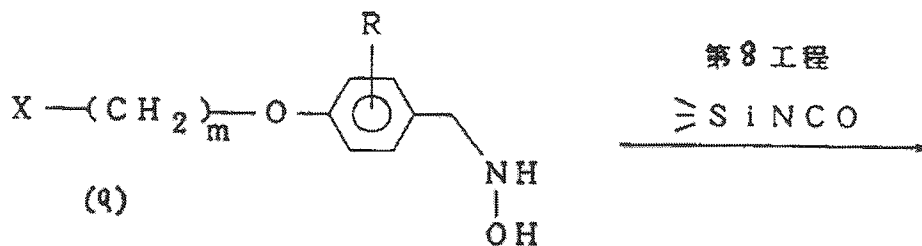
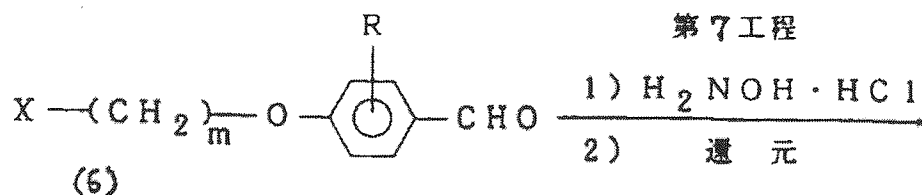
【0284】反応は通常大気圧下ないし加圧下で行なわれ、好適には加圧下で行なわれる。

【0285】反応時間は圧力、温度、触媒などによって異なるが通常数時間ないし数日間であり、好適には1時間ないし1日間である。

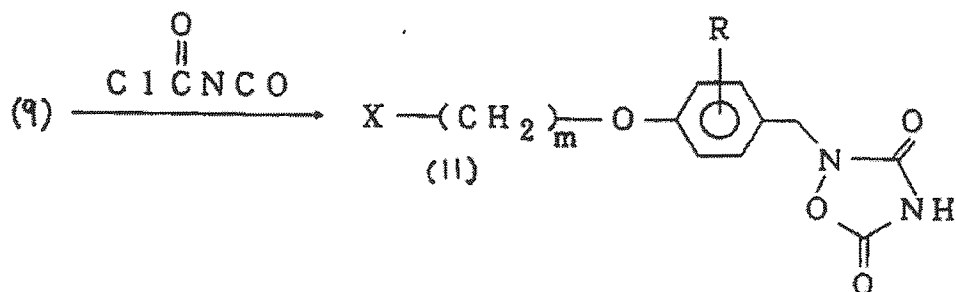
【0286】また該工程は金属水素化物を反応させることによって達成される。反応は通常、WO93/1309A号に開示された方法に準じて行なうことができる。製造法(III)

30 【0287】

【化15】



## 第9工程



【0288】第7工程は前記一般式(9)(式中、X、Rおよびmは前述したものと同意義を示す。)を有する化合物を製造する工程であり、前記一般式(6)(式中、X、Rおよびmは前述したものと同意義を示す。)を有する化合物とヒドロキシルアミン(好適にはヒドロキシルアミン塩酸塩)とを反応させた後、還元することにより得られる。

【0289】前記一般式(6)を有する化合物とヒドロキシルアミン(塩酸塩)との反応は通常溶剤の存在下で好適に行なわれる。使用される溶剤としては、反応に影響を与えなければ特に限定はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタンのような炭化水素類；ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフ

ソプロパノールのようなアルコール類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルのようなニトリル類；ギ酸エチル、酢酸エチルのようなエステル類；ピリジン、トリエチルアミン、N、N-ジイソプロピル-N-エチルアミンのようなアミン類；またはこれらの混合溶剤が好適に用いられる。

【0290】反応は室温ないし加温下に行なわれる。

【0291】反応時間は反応試薬、反応温度、溶剤などによって異なるが、通常数時間ないし数十時間である。

【0292】次いで、還元反応は還元剤の存在下で水素

は、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウムのような金属水素化物があげられる。

【0293】反応は通常、溶剤の存在下で好適に行なわれる。使用される溶剤としては、反応に影響を与えなければ特に限定はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタンのような炭化水素類；ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類；またはこれらの混合溶剤が好適に用いられる。

【0294】反応は冷却下ないし加温下で行なわれる。

【0295】反応時間は反応試薬、反応温度、溶剤などによって異なるが、通常数十分ないし1日間である。

【0296】第8工程は前記一般式(10)(式中、X、Rおよびmは前述したものと同意義を示す。)を有する化合物を製造する工程であり、前記一般式(9)(式中、X、Rおよびmは前述したものと同意義を示す。)を有する化合物とトリメチルシリルイソシアネート(イソシアン酸トリメチルシリル)とを反応させることによって得られる。

【0297】反応は通常、溶剤の存在下で好適に行なわれる。使用される溶剤としては、反応に影響を与えなければ特に限定はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタンのような炭化水素類；ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド

類；ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；またはこれらの混合溶剤が好適に用いられる。

【0298】反応は冷却下ないし加温下に行なわれる。

【0299】反応時間は反応試薬、反応温度、溶剤などによって異なるが通常数十分ないし数日間である。

【0300】第9工程は前記一般式(11)(式中、X、Rおよびmは前述したものと同意義を示す。)を製造する工程であり、前記一般式(9)(式中、X、Rおよびmは前述したものと同意義を示す。)を有する化合物とN-(クロロカルボニル)イソシアナートとを反応させることによって得られる。

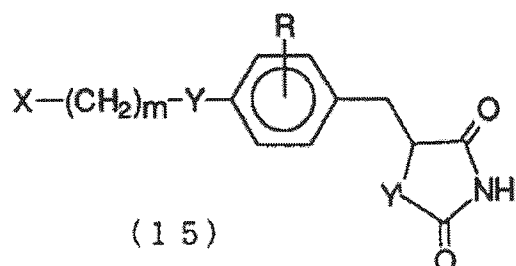
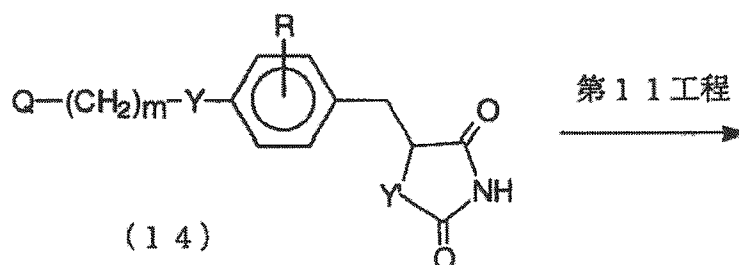
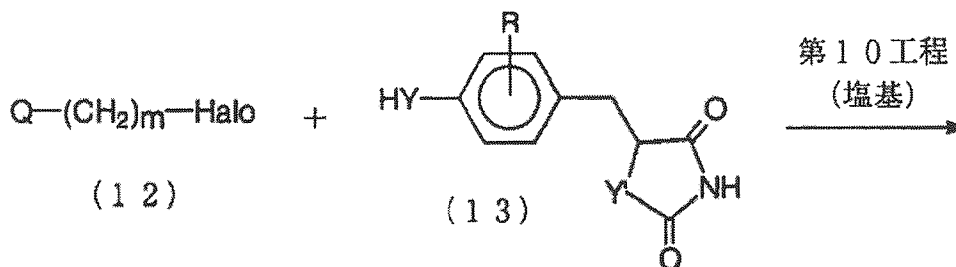
【0301】反応は通常、溶剤の存在下で好適に行なわれる。使用される溶剤としては、反応に影響を与えなければ特に限定はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタンのような炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルのようなニトリル類；ギ酸エチル、酢酸エチルのようなエステル類；またはこれらの混合溶剤が好適に用いられる。

【0302】反応は冷却下ないし加温下に行なわれる。

【0303】反応時間は反応試薬、反応温度、溶剤などによって異なるが通常数十分ないし数十時間である。製造法(IV)

【0304】

【化16】



【0305】第10工程は前記一般式(14)(式中、Y、Rおよびmは前述したものと同意義を示し、Y'は酸素原子又は硫黄原子を示し、Qは低級アルコキシカルボニル基、ホルミル基、保護されたホルミル基、カルボキシル基またはヒドロキシ基を示す。)を有する化合物を製造する工程であり、前記一般式(12)(式中、Qは前述したものと同意義を示し、Haloはハロゲン原子を示す。)を有する化合物と前記一般式(13)(式中、Y、Y'およびRは前述と同意義を示す。)を有する化合物を塩基の存在下に反応させることにより行なわれる。

【0306】使用される塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムのような無機塩基類およびトリエチルアミンなどのような有機塩基類があげられる。

【0307】反応は通常、溶剤の存在下で好適に行なわれる。使用される溶剤としては、反応に影響を与えなければ特に限定はなく例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタンのような炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのような

30 ミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；またはこれらの混合溶剤が好適に用いられる。

【0308】反応は冷却下ないし加温下で行なわれる。

【0309】反応時間は反応試薬、反応温度などによって異なるが、通常0.5時間ないし数日間である。

【0310】反応は好適にはアミド類またはアミド類との混合溶剤中で水素化ナトリウムの存在下、1時間ないし10時間、冷却下ないし加温下で行なわれる。

40 【0311】なお、本工程によって製造される前記一般式(14)を有する化合物は、それらを経由して他の目的化合物を製造することができるので重要な中間体である。

【0312】なお、Qがカルボキシル基、ヒドロキシ基である化合物は、Qが低級アルコキシカルボニル基、ホルミル基又は保護されたホルミル基から常法によって容易に製造される。

【0313】第11工程は前記一般式(15)(式中、X、Y、Y'、Rおよびmは前述と同意義を示す。)を有する化合物を製造する工程であり、(a)前記一般式(14)(式中、Y、Y'、Rおよびmは前述と同意義



有する化合物と 1, 2-ジアミノベンゼン誘導体を反応させることによって行なわれる。

【0314】ここに、Qが低級アルコキシカルボニル基を示す場合、該基としては炭素数2ないし7個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の低級アルコキシカルボニル基が好ましく、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル、2-メチルブトキシカルボニル、1-エチルプロポキシカルボニル、4-メチルペンチルオキシカルボニル、3-メチルペンチルオキシカルボニル、2-メチルペンチルオキシカルボニル、1-メチルペンチルオキシカルボニル、3, 3-ジメチルブトキシカルボニル、2, 2-ジメチルブトキシカルボニル、1, 1-ジメチルブトキシカルボニル、1, 2-ジメチルブトキシカルボニル、1, 3-ジメチルブトキシカルボニル、2, 3-ジメチルブトキシカルボニル、2-エチルブトキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、イソヘキシルオキシカルボニルを挙げることができる。これらのうち、好ましくは炭素数2ないし5個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の低級アルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルであり、更に好ましくはメトキシカルボニル、エトキシカルボニルである。

【0315】反応は通常、溶剤の存在下または非存在下に行なわれる。使用される溶剤としては、反応に影響を与えなければ特に限定はなく例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；メタノール、エタノール、ブタノールのようなアルコール類；酢酸、プロピオン酸のような酸類；またはこれらの混合溶剤が好適に用いられる。

【0316】反応は加温下で行なわれる。

【0317】反応時間は反応試薬、反応温度などによって異なるが、通常3時間ないし数日間である。

【0318】反応は好適には溶剤の非存在下で50℃ないし150℃で5時間ないし2日間加温下で行なわれる。

【0319】(b) 前記一般式(14) (式中、Y、Y'、Rおよびmは前述と同意義を示し、Qはホルミル基を示す。)を有する化合物と1, 2-ジアミノベンゼン誘導体を反応させた後、酸化剤と処理することにより行なわれる。

【0320】反応は通常、溶剤の存在下で好適に行なわれる。使用される溶剤としては、反応に影響を与えなければ特に限定はなく例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタンのような炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンのようなエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類；酢酸、プロピオン酸のような酸類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；またはこれらの混合溶剤が好適に用いられる。

【0321】反応は室温下ないし加温下で、1時間ないし数日間で行なわれ、次いで酸化剤で処理される。

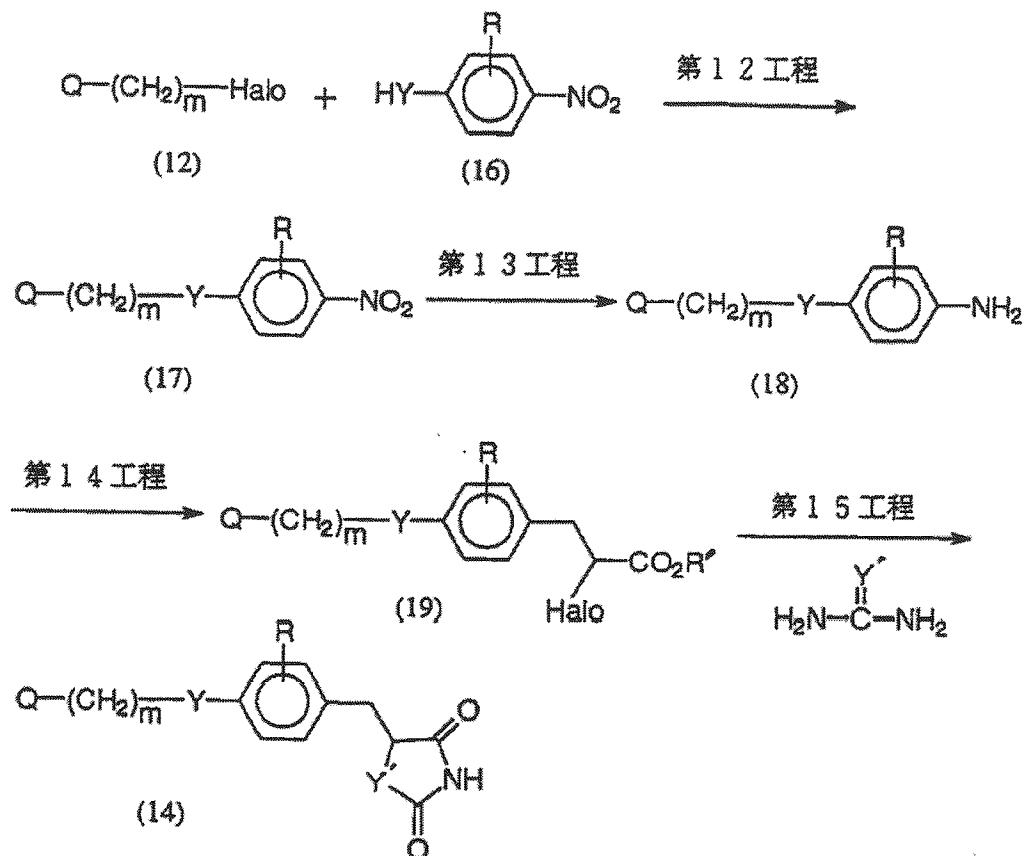
【0322】酸化剤としてはヨウ素、酸化銀、四酢酸鉛などがあげられ、好適にはヨウ素である。

【0323】酸化剤との処理は通常、溶剤の存在下で好適に行なわれる。使用される溶剤としては反応に影響を与えなければ特に限定はなく例えば、上記に示した溶剤が用いられる。好適にはエーテル類である。処理は好適には加温下で、1時間ないし数日間である。

【0324】(c) 前記一般式(14) (式中、Y、Y'、Rおよびmは前述と同意義を示し、Qは保護されたホルミル基を示す。)でQが保護されたホルミル基である場合、例えばジメトキシメチル、ジエトキシメチル、1, 3-ジオキサン-2-イル、1, 3-ジオキソラン-2-イル、1, 3-ジチアン-2-イル、1, 3-ジチオラン-2-イルがあげられ、第11工程の反応に先だって、脱保護を行った後、反応に付することができる。脱保護反応は通常の脱保護反応、例えば T.W.Green、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley & Sons; J.F.W.McOmie、プロテクティブ グループス イン オーガニック ケミストリー (Protective Groups in Organic Chemistry)、Plenum Press に準じて行なうことにより達成される。製造法(V)

【0325】

【化17】



【0326】本製造法(V)は前記一般式(14)(式中、Q、Y、Y'、Rおよびmは前述と同意義を示す。)を有する化合物を製造する方法である。

【0327】第12工程は前記一般式(17)(式中、Q、m、YおよびRは前述と同意義を示す。)を有する化合物を製造する工程であり、前記一般式(12)(式中、Q、mおよびHaloは前述と同意義を示す。)を有する化合物と前記一般式(16)(式中、YおよびRは前述と同意義を示す。)を有する化合物を塩基の存在下に反応させることにより行なわれる。反応は前記製造法(IV)に示された第10工程に準じて行なわれる。

【0328】第13工程は前記一般式(18)(式中、Q、m、YおよびRは前述と同意義を示す。)を有する化合物を製造する工程であり、前記一般式(17)を有する化合物を還元することによって得られる。

【0329】反応は通常の接触水素添加反応および一般的なニトロ基の還元法である亜鉛-酢酸法または錫-塩酸法を用いることにより行なわれる。

【0330】第14工程は前記一般式(19)(式中、Q、m、Y、R、R'およびHaloは前述と同意義を示す。)を有する化合物を製造する工程であり、前記一般式(18)を有する化合物に Meerwein Arylation 反応を行なうことにより得られる。

よび S.Oae らの方法(Bull.Chem.Soc.Jpn., 53巻、1065頁(1980年))に準じて行なわれる。

【0332】第15工程は前記一般式(14)(式中、Q、m、Y、Y' およびRは前述と同意義を示す。)を有する化合物を製造する工程であり、前記一般式(19)を有する化合物と尿素またはチオ尿素を反応させ、次いで加水分解反応に付すことにより行なわれる。

【0333】反応は通常、特開昭55-22657号に記載の方法に準じて行なわれる。

【0334】このようにして得られた前記一般式(14)(式中、Q、m、Y、Y' およびRは前述と同意義を示す。)を有する化合物は、前述の第11工程の

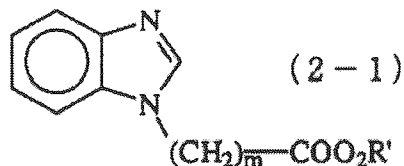
(a)または(b)で述べたと同様な反応に付すことにより、前記一般式(15)(式中、X、Y、Y'、R およびmは前述と同意義を示す。)を有する化合物が得られる。

【0335】上記製造法(I)における原料化合物である前記一般式(2)を有する化合物が、下記一般式(2-1)：

【0336】

【化18】

325

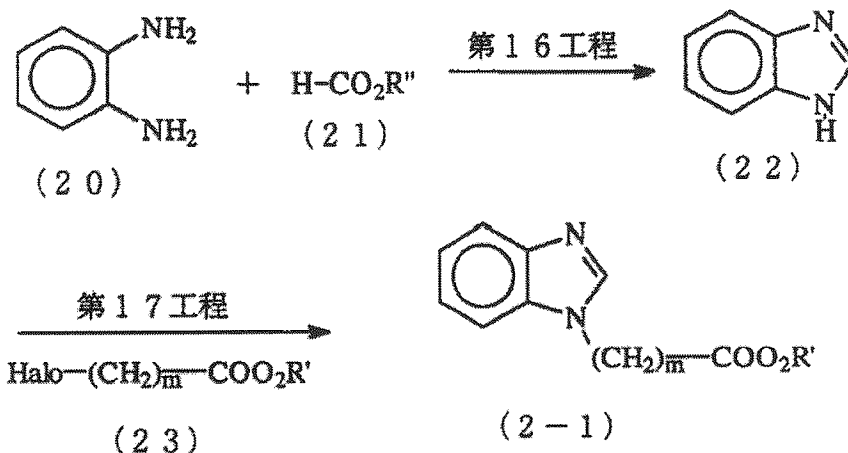


【0337】〔式中のベンズイミダゾール環の2位、4位、5位、6位および7位は置換分(a)で置換されていてもよく、mおよびR'は前述したものと同意義を示す。ここに、ベンズイミダゾール環の2位が置換分

\* (a)で置換されている場合、該置換分(a)は、好適には炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換分(c)を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基または置換分(c)を有していてもよい炭素数7ないし11個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基である。〕を有する場合、該化合物は下記の方法にしたがって合成することができる。

【0338】

【化19】



【0339】第16工程は前記一般式(22)〔式中のベンズイミダゾール環の2位、4位、5位、6位および7位は置換分(a)で置換されていてもよい。ここに、ベンズイミダゾール環の2位が置換分(a)で置換されている場合、該置換分(a)は、好適には炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換分(c)を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基または置換分(c)を有していてもよい炭素数7ないし11個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基である。〕を有する化合物を合成する工程であり、前記一般式(20)〔式中のベンゼン環部分は、1ないし4個の置換分(a)を有していてもよい。〕を有する化合物と、前記一般式(21)〔式中の炭素原子は、水素原子の代わりに置換分(a)を有していてもよく、R''は水素原子または低級アルキル基を示す。ここに式中の炭素原子が水素原子の代わりに置換分(a)を有している場合、該置換分(a)は、好適には炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換分(c)を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基または置換分(c)を有していてもよい炭素数7ないし11個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基である。〕を有する化合物とを、前述の第11工程に準じて反応させることに

【0340】ここにR''が低級アルキル基を示す場合、該基としては炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基が好ましく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、2-メチルブチル、1-エチルプロピル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘキシル、イソヘキシルをあげることができる。好適には炭素数1ないし4個を有するアルキル基であり、さらに好適にはメチル、エチルである。

【0341】第17工程は前記一般式(2-1)〔式中のベンズイミダゾール環の2位、4位、5位、6位および7位は置換分(a)で置換されていてもよく、mおよびR'は前述したものと同意義を示す。ここに、ベンズイミダゾール環の2位が置換分(a)で置換されている場合、該置換分(a)は、好適には炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換分(c)を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基または置換分(c)を有していてもよい炭

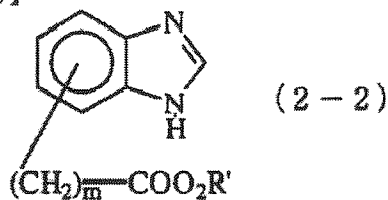
327

アラルキル基である。]を有する化合物を製造する工程であり、前記一般式(22)〔式中のベンズイミダゾール環の2位、4位、5位、6位および7位は置換分(a)で置換されていてもよい。]を有する化合物に前記一般式(23)〔式中、Halo、mおよびR'は前述のものと同意義を示す。]を有する化合物を、公知の方法(例えばLiebigs Ann. Chem., 1078頁(1983年))に準じて、縮合させることにより行われる。

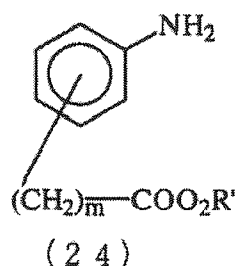
【0342】また、上記製造法(I)における原料化合物である前記一般式(2)を有する化合物が、下記一般式(2-2):

【0343】

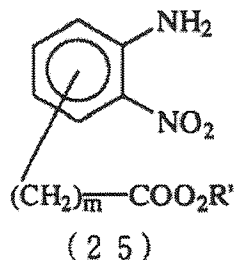
【化20】



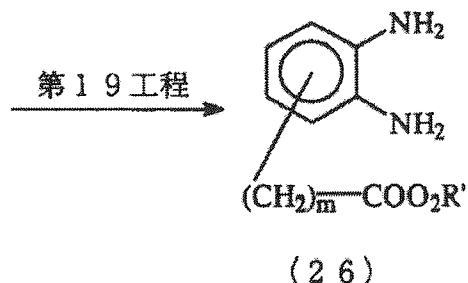
\*



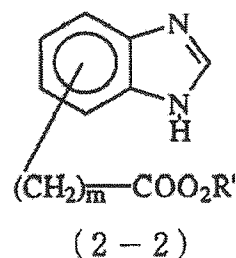
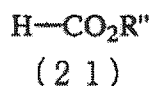
第18工程



第19工程



第20工程



【0346】第18工程は、前記一般式(25)〔式中のベンゼン環部分は1ないし3個の置換分(a)を有していてもよく、式中のアミノ基は1個の置換分(a)で置換されていてもよく、mおよびR'は前述のものと同意義を示す。ここに式中のアミノ基が1個の置換分

(a)で置換されている場合、該置換分(a)は、好適には炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換分(c)を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基または置換分

(c)を有していてもよい炭素数7ないし11個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基である。]を

\*【0344】〔式中のベンズイミダゾール環基は1ないし5個の置換分(a)を有していてもよく、mおよびR'は前述のものと同意義を示す。ここに、イミダゾール環部分が置換分(a)で置換されている場合、該置換分(a)は、好適には炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換分(c)を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基または置換分(c)を有していてもよい炭素数7ないし11個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基である。]を有する場合、下記の方法にしたがって合成することができる。

【0345】

【化21】

4)〔式中のベンゼン環部分は1ないし3個の置換分(a)を有していてもよく、式中のアミノ基は1個の置換分(a)で置換されていてもよく、mおよびR'は前述のものと同意義を示す。ただし、アミノ基のオルト位のどちらか一方は必ず水素原子であり、式中のアミノ基が1個の置換分(a)で置換されている場合、該置換分(a)は、好適には炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換分(c)を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基または置換分(c)を有していてもよい炭素数7ないし11個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基で

ロ化反応は公知の方法、例えばHoggett, J.G.; Moodie, R. B.; Peton, J.R.; Schofield, K., Nitration and Aromatic Reactivity, Cambridge University Press, Cambridge, 1971; Schofield, K., Aromatic Nitration, Cambridge University Press, Cambridge, 1980、P.B.D.de la Mare and J.H.Ridd, Aromatic Substitution, Nitration and Halogenation, Academic Press, New York, 1959、A.V.Topchiev, Nitration of Hydrocarbons and Other Organic Compounds, Pergamon Press, New York, 1959、L.F.Albright, in Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, 2nd ed. Vol.13, The Interscience Encyclopedia, Inc., New York, p.784, 1967、H. A.Lubs, Chemistry of Synthetic Dyes and Pigments, Reinhold Publishing Corp., New York, 1955, pp.12, 71, 350 などに記載の方法に準じて行われる。

【0347】第19工程は、前記一般式(26)〔式中のベンゼン環部分は1ないし3個の置換分(a)を有していてもよく、式中の一方のアミノ基は1個の置換分(a)で置換されていてもよく、mおよびR'は前述のものと同意義を示す。ここに、式中の一方のアミノ基が1個の置換分(a)で置換されている場合、該置換分(a)は、好適には炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換分(c)を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基または置換分(c)を有していてもよい炭素数7ないし11個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基である。〕を有する化合物を製造する工程であり、前記一般式(25)〔式中のベンゼン環部分は1ないし3個の置換分(a)を有していてもよく、式中のアミノ基は1個の置換分(a)で置換されていてもよく、mおよびR'は前述のものと同意義を示す。ここに、式中のアミノ基が1個の置換分(a)で置換されている場合、該置換分(a)は、好適には炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換分(c)を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基または置換分(c)を有していてもよい炭素数7ないし11個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基である。〕を有する化合物を還元することにより行われる。

【0348】使用される還元剤としてはスズと塩化水素、亜鉛とアルコール性アルカリ、亜鉛と酢酸、ナトリウムアマルガムと水、または、水素化ホウ素ナトリウムとスズの組合せなどを用いることができる。

【0349】反応は通常、溶剤の存在下または非存在下で好適に行われる。使用される溶剤としては、反応に影響を与えなければ特に限定はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタンなどのような炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのようなエーテル類；ジメチルホルムアミドなどのようなアミド類；メタノール、エタノール、プロパノール、t-ブタノールなどのようなアルコール類；酢酸エチルなどのようなエステル類；水またはこれらの混合溶剤をあげることができる。

【0350】反応は冷却下ないし加温下で行われる。

【0351】反応時間は、反応試薬、反応温度などによって異なるが、通常0.5時間ないし数日間である。

【0352】また本工程は接触水素添加反応によって行うこともできる。

【0353】使用される触媒としては、例えばラネーニッケル、パラジウム-炭素、パラジウム黒、ルテニウム、酸化白金などをあげることができる。

【0354】反応は通常、溶剤の存在下で好適に行われる。使用される溶剤としては、反応に影響を与えなければ特に限定はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタンなどのような炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのようなエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどのようなアミド類；メタノール、エタノール、プロパノール、エチレングリコールなどのようなアルコール類；クロロホルム、塩化メチレンなどのようなハロゲン化炭化水素類；水またはこれらの混合溶剤を好適に用いることができる。

【0355】反応は室温ないし加温下で行われる。

【0356】反応時間は、反応試薬、反応温度などによって異なるが、通常0.5時間ないし数日間である。

【0357】第20工程は、前記一般式(2-2)〔式中のベンズイミダゾール環基は1ないし5個の置換分(a)を有していてもよく、mおよびR'は前述のものと同意義を示す。ここに、イミダゾール環部分が置換分(a)で置換されている場合、該置換分(a)は、好適には炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換分(c)を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基または置換分(c)を有していてもよい炭素数7ないし11個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基である。〕を有する化合物を製造する工程であり、前記一般式(26)〔式中のベンゼン環部分は1ないし3個の置換分(a)を有していてもよく、式中の一方のアミノ基は1個の置換分(a)で置換されていてもよく、mおよびR'は前述のものと同意義を示す。ここに、式中の一方のアミノ基が1個の置換分(a)で置換されている場合、該置換分(a)は、好適には炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換分(c)を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基または置換分(c)を有していてもよい炭素数7ないし11個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基である。〕を有する化合物を前記一般式(21)〔式中のベンゼン環部分は1ないし3個の置換分(a)を有していてもよく、式中の一方のアミノ基は1個の置換分(a)で置換されていてもよく、mおよびR'は前述のものと同意義を示す。ここに、式中のアミノ基が1個の置換分(a)で置換されている場合、該置換分(a)は、好適には炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換分(c)を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基または置換分(c)を有していてもよい炭素数7ないし11個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基である。〕を有する化合物を還元することにより行われる。

【0358】使用される還元剤としてはスズと塩化水素、亜鉛とアルコール性アルカリ、亜鉛と酢酸、ナトリウムアマルガムと水、または、水素化ホウ素ナトリウムとスズの組合せなどを用いることができる。

【0359】反応は通常、溶剤の存在下または非存在下で好適に行われる。使用される溶剤としては、反応に影響を与えなければ特に限定はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタンなどのような炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのようなエーテル類；ジメチルホルムアミドなどのようなアミド類；メタノール、エタノール、プロパノール、t-ブタノールなどのようなアルコール類；酢酸エチルなどのようなエステル類；水またはこれらの混合溶剤を好適に用いることができる。

331

を有していてもよく、R'は水素原子または低級アルキル基を示す。]を有する化合物と、第11工程に準じて反応させることにより行われる。

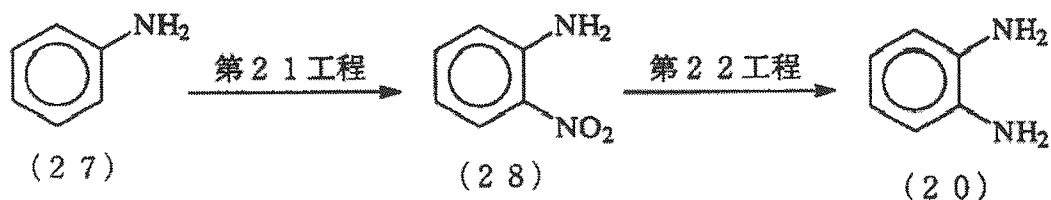
【0358】上記製造法(VI)中、第11工程で用い\*

332

\*られる、1, 2-ジアミノベンゼン誘導体は下記の方法により合成することができる。

【0359】

【化22】



【0360】第21工程は、前記一般式(28)〔式中のベンゼン環部分は1ないし4個の置換分(a)を有していてもよく、式中のアミノ基は1個の置換分(a)で置換されていてもよい。ここに、式中のアミノ基が1個の置換分(a)で置換されている場合、該置換分(a)は、好適には炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換分(c)を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基または置換分(c)を有していてもよい炭素数7ないし11個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基である。〕を有する化合物を製造する工程であり、前記一般式(27)〔式中のベンゼン環部分は1ないし4個の置換分(a)を有していてもよく、式中のアミノ基は1個の置換分(a)で置換されていてもよい。ただし、アミノ基のオルト位のどちらか一方は必ず水素原子であり、式中のアミノ基が1個の置換分(a)で置換されている場合、該置換分(a)は、好適には炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換分(c)を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基または置換分(c)を有していてもよい炭素数7ないし11個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基である。〕を有する化合物をニトロ化することにより行われる。このニトロ化反応は前述の第18工程に準じて行われる。

【0361】第22工程は前記一般式(20)〔式中のベンゼン環部分は1ないし4個の置換分(a)を有していてもよく、式中の一方のアミノ基は1個の置換分(a)で置換されていてもよい。ここに、式中の一方のアミノ基が1個の置換分(a)で置換されている場合、該置換分(a)は、好適には炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換分(c)を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基または置換分(c)を有していてもよい炭素数7ないし11個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基である。〕を有する化合物を製造する工程であり、前記一般式(28)〔式中のベンゼン環部分は1ないし4個の置換分(a)を有していてもよく、式中のアミノ基は1個の置換分(a)で置換されていてもよい。ここに、式中のアミノ基が1個の置換分(a)で置換されている場合、該置換分(a)は、好適には炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換分(c)を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基または置換分(c)を有していてもよい炭素数7ないし11個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基である。〕を有する化合物を還元することにより行われる。反応は前述の第19工程に準じて行われる。

【0362】前記の各工程によって得られた目的化合物は、反応終了後、必要に応じて常法、例えばカラムクロマトグラフィー、再結晶法、再沈殿法などによって精製することができる。例えば、反応混合物に溶剤を加えて抽出し、抽出液より溶剤を留去する。得られた残渣をシリカゲル等を用いたカラムクロマトグラフィーに付すことによって精製し、目的化合物の純品を得ることができる。

【0363】本発明の、一般式(1)を有する化合物はインスリン抵抗性、高脂血症、高血糖症、妊娠糖尿病、肥満症、耐糖能不全状態、糖尿病合併症、動脈硬化症、白内障および多嚢胞卵巣症候群等を改善し、更にアルドース還元酵素阻害作用、5-リポキシゲナーゼ阻害作用および過酸化脂質生成抑制作用を有しており、したがって、高脂血症、高血糖症、肥満症、耐糖能不全、高血圧症、骨粗鬆症、悪液質、脂肪肝、糖尿病合併症、動脈硬化症、白内障等の予防薬および/または治療薬、および上記疾病以外の、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群等のようなインスリン抵抗性に起因する疾病の予防薬および/または治療薬、ならびに炎症性疾患、アケネ、日焼け、乾癬、湿疹、アレルギー性疾患、喘息、GI潰瘍、心血管性疾患、アテローム性動脈硬化症および虚血性疾患により惹起される細胞損傷等の予防薬および/または治療薬として有用である。

【0364】本発明の一般式(1)を有する化合物またはその塩の投与形態としては、例えば錠剤、カプセル

与、または注射剤、座剤もしくは点眼剤等による非経口投与をあげることができる。これらの製剤は賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤などの添加剤を用いて周知の方法で製造される。

【0365】ここに、賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、ぶどう糖、マンニト、ソルビットのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 $\alpha$ -デンプン、デキストリン、カルボキシメチルデンプンのような澱粉誘導体；結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルラン；などの有機系賦形剤；および軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、メタ珪酸アルミニウム、マグネシウムのような珪酸塩誘導体；磷酸カルシウムのような磷酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩；などの無機系賦形剤をあげることができる。

【0366】滑沢剤としては、例えばステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイランのようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；DL-ロイシン；脂肪酸ナトリウム塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；および、上記澱粉誘導体などをあげることができる。

【0367】結合剤としては、例えばポリビニルピロリドン、マクロゴールおよび前記賦形剤と同様の化合物をあげることができる。

【0368】崩壊剤としては、例えば前記賦形剤と同様の化合物およびクロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類をあげることができる。

【0369】安定剤としては、例えばメチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェエノール類；チメロサル；デヒドロ酢酸；およびソルビン酸をあげることができる。

【0370】矯味矯臭剤としては、例えば通常使用される、甘味料、酸味料、香料等をあげることができる。

【0371】本発明の一般式(1)を有する化合物またはその薬理的に許容される塩の使用量は症状、年齢、投与方法等によって異なるが、例えば経口投与の場合に

(好ましくは1mg)、上限として、2000mg(好ましくは500mg、より好ましくは100mg)を1回または数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。静脈内投与の場合には、成人に対して1日当たり、下限として0.01mg(好ましくは0.1mg)、上限として、500mg(好ましくは50mg)を1回または数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。

【0372】本発明の前記一般式(1)を有する化合物またはその塩を有効成分として含有する製剤は、例えば次の方法により製造することができる。

【0373】製剤例1. 散剤

5-[4-(6-メトキシ-1-メチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン(例示化合物番号1-49；以下「化合物A」という。) 4g、ポリビニルピロリドン 10gおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース(商品名、TC-5E；信越化学工業(株)製) 0.5gを振動ミルを用いて30分間混合粉碎すると、散剤が得られる。

【0374】製剤例2. カプセル剤

化合物A 20gおよびポリビニルピロリドン 20gをアセトン 100gおよびエタノール100gの混合溶剤に溶解し、流動層造粒機を用いてクロスカルメロースナトリウム 200gに混合液を噴霧すると顆粒が得られる。この顆粒 10gにヒドロキシプロピルメチルセルロース(商品名、TC-5E；信越化学工業(株)製) 0.1gおよび乳糖 1.9gを混合する。次いで、ゼラチンカプセルにこの混合物のうちの0.24gを充填すると、カプセル剤が得られる。該カプセル剤は1カプセルあたり 0.1gの化合物Aを含有する。

【0375】製剤例3. 錠剤

化合物A 1gおよびポリビニルピロリドン 1gをアセトン 5gおよびエタノール5gの混合溶剤に溶解し、次いでロータリーエバポレーターを用いて減圧下で有機溶剤を留去する。こうして得られる固形物を粉碎すると細粒が得られる。この細粒 1gに結晶セルロース 0.25g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 0.25g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(商品名、TC-5E；信越化学工業(株)製) 0.05g、乳糖 0.18gおよびステアリン酸マグネシウム 0.2gを混合した後、錠剤機を用いて打錠すると、錠剤が得られる。

【0376】

【実施例】次に実施例および参考例をあげて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0377】実施例1

5-[4-(6-メトキシ-1-メチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン

335

2, 4-ジオン (例示化合物番号 1-49)

5-メトキシ-N-メチル-1, 2-フェニレンジアミン 21.8 g、5-(4-メトキシカルボニルメチルオキシベンジル) チアゾリジン-2, 4-ジオン 63.4 g、1, 4-ジオキサソ 250 mg および濃塩酸 750 ml の混合液を60時間、加熱還流した。反応混合物を氷冷した後、析出物をろ取した。この析出物に5%炭酸水素ナトリウム水溶液 800 ml を加え、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ取して、N, N-ジメチルホルムアミド 1000 ml およびメタノール 200 ml の混合液に溶解し、更に活性炭を加えて脱色した。活性炭をろ去した後、溶剤を約50 ml まで濃縮した。これにジエチルエーテル 750 ml を加えて室温で2日間放置した後、析出物をろ取すると、融点267℃ないし271℃、Rf値=0.68 (シリカゲル薄層クロマトグラフィー; 5%エタノール-塩化メチレン溶液) を有する目的化合物 20.1 g が得られた。

【0378】製造例1

5-[4-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン  
(例示化合物番号 1-11)

N-メチル-1, 2-フェニレンジアミン 1.0 g、5-[4-(エトキシカルボニルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン 3.8 g、濃塩酸 20 ml、1, 4-ジオキサソ 10 ml および水 10 ml の混合物を5時間、加熱還流した。反応混合物より析出した不溶物をろ取し、テトラヒドロフランに溶解した後、これに水を加え、炭酸水素ナトリウムで中和した。得られた溶液に酢酸エチルを加えて抽出した。抽出液を食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→エタノール) に付し、得られた生成物を更にテトラヒドロフランおよび酢酸エチルを用いて2回再結晶に付すと、融点230℃ないし231℃を有する目的化合物 1.3 g が得られた。

【0379】製造例2

5-[4-(5-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7-テトラメチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン (例示化合物番号 1-237)

4-アセトキシ-N-メチル-3, 5, 6-トリメチル-1, 2-フェニレンジアミン 1.0 g、5-(4-メトキシカルボニルメチルオキシベンジル) チアゾリジン-2, 4-ジオン 2.7 g、1, 4-ジオキサソ 5 ml および濃塩酸 25 ml の混合物を2日間加熱還流した。反応混合物を氷水に加えた後、炭酸水素ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し

336

ラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に付して精製し、目的化合物を含むフラクションを分取した。このフラクションより溶剤を留去し、紅色油状物を得た。この油状物にジエチルエーテル 150 ml を加え、5分間超音波振動を与え、析出物をろ取した。この析出物をテトラヒドロフラン300 ml に溶解し、溶剤を約10ないし20 ml まで濃縮した。これに酢酸エチル 200 ml を加えた後、20分間超音波振動を与えると、析出物が生じた。この析出物をろ取すると、融点240℃ないし244℃、Rf値=0.44 (シリカゲル薄層クロマトグラフィー; 酢酸エチル) を有する目的化合物 0.52 g が得られた。

【0380】製造例3

5-[4-(5-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7-テトラメチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン 塩酸塩 (例示化合物番号 1-237の塩酸塩)

5-[4-(5-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7-テトラメチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン 0.12 g を4規定塩化水素-酢酸エチル溶液 3 ml に懸濁させた懸濁液を室温で3時間攪拌した後、一夜放置した。反応混合物から不溶物をろ取し、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、次いでジエチルエーテルで洗浄すると、融点228℃ないし231℃を有する目的化合物 0.11 g が得られた。

【0381】製造例4

5-[4-(5-アセトキシ-1, 4, 6, 7-テトラメチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン (例示化合物番号 1-250)

5-[4-(5-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7-テトラメチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン 0.12 g のピリジン溶液 2 ml に無水酢酸 0.032 ml を室温で加え、3時間攪拌し、一夜放置した。反応混合物から溶剤を留去した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。抽出液から溶剤を留去した後、析出物にジエチルエーテルを加えて、析出物をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄すると融点250℃ないし253℃を有する目的化合物 0.12 g が得られた。

【0382】製造例5

5-[4-(5-メトキシ-1-メチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン (例示化合物番号 1-146)

4-メトキシ-N-メチル-1, 2-フェニレンジアミン 1.17 g、5-(4-メトキシカルボニルメトキシベンジル) チアゾリジン-2, 4-ジオン 3.0



337

m l の混合物を2日間加熱還流した。反応混合物を氷水中に加え、炭酸水素ナトリウムを用いて中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3%エタノール含有塩化メチレン)に付して精製すると、融点209℃ないし210℃、Rf値=0.56(5%エタノール含有塩化メチレン)を有する目的化合物 0.3 g が得られた。

#### 【0383】製造例6

5-「4-(1-ベンジルベンズイミダゾール-5-イルメトキシ)ベンジル」チアゾリジン-2、4-ジオン 1/2水和物(例示化合物番号1-229の1/2水和物)

5-「4-(1-ベンジルベンズイミダゾール-5-イルメトキシ)ベンジル」-3-トリフェニルメチルチアゾリジン-2、4-ジオン 0.26 g、酢酸3 ml および水 1 ml の混合物を、50℃油浴上で3時間撹拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、溶剤を留去した。残渣をエタノールおよびメタノールの混合液で再結晶すると、融点185℃ないし187℃を有する目的化合物 116 mg が得られた。

#### 【0384】参考例1

4-ニトロフェノキシ酢酸メチル

4-ニトロフェノール 56 g、プロモ酢酸メチル 90 g、炭酸カリウム100 g およびジメチルホルムアミド 500 ml の混合物を室温で2日間撹拌した。反応終了後、反応混合物よりジメチルホルムアミドを減圧下で留去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去した後、ヘキサンを用いて結晶化すると、融点98℃ないし99℃を有する目的化合物 63.3 g が得られた。

#### 【0385】参考例2

4-アミノフェノキシ酢酸メチル

4-ニトロフェノキシ酢酸メチル(参考例1参照) 30.8 g、10%パラジウム-炭素 5.0 g およびメタノール 500 ml の混合物中へ水素ガスを6時間導入した。反応終了後、反応混合物より不溶物をろ別し、ろ液を減圧留去すると、Rf値=0.79(シリカゲル薄層クロマトグラフィー; 酢酸エチル)を有する目的化合物 25.8 g が得られた。

#### 【0386】参考例3

4-(2-プロモ-2-プトキシカルボニルエチル-1-イル)フェノキシ酢酸メチル

4-アミノフェノキシ酢酸メチル 25.8 g(参考例2参照)を含むメタノール-アセトン(2:5) 26

338

し、続いて亜硝酸ナトリウム 12.8 g を含む水溶液

33 ml を滴下した。氷冷下、30分間撹拌した後、反応混合物にアクリル酸ブチル 18.2 g を加え、氷冷下で30分間撹拌し、臭化銅(I) 3.2 g を加え、室温で一夜撹拌した。反応終了後、反応混合物より溶剤を留去し、得られた残渣に食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去すると、Rf値=0.46(シリカゲル薄層クロマトグラフィー; ヘキサン: 酢酸エチル=5:1)を有する目的化合物を含む粗生成物 51.7 g が得られた。

#### 【0387】参考例4

5-「4-(エトキシカルボニルメトキシ)ベンジル」チアゾリジン-2、4-ジオン

4-(2-プロモ-2-プトキシカルボニルエチル-1-イル)フェノキシ酢酸メチル(参考例3参照) 100 g、チオ尿素 22 g およびエタノール200 ml の混合物を、2.5時間加熱還流した。次いで、反応混合物に2N塩酸を加え、5時間加熱還流した。反応終了後、反応混合物より溶剤を留去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:5)に付して精製すると、融点105℃ないし106℃を有する目的化合物 19.4 g が得られた。

#### 【0388】参考例5

5-メトキシ-2-ニトロアニリン

5-クロロ-2-ニトロアニリン 25 g の1, 4-ジオキサン溶液 500 ml にナトリウムメトキシドの28%メタノール溶液 70 ml を室温に加え、4時間加熱還流した。反応混合物より、溶剤を留去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4→1:2)に付して精製すると融点124℃ないし128℃を有する目的化合物 16.3 g が得られた。

#### 【0389】参考例6

N-tert-プトキシカルボニル-5-メトキシ-2-ニトロアニリン

5-メトキシ-2-ニトロアニリン 16 g の無水テトラヒドロフラン溶液500 ml にジ-tert-ブチルジカーボネート 25 g、ピリジン15 ml、4-ジメチルアミノピリジン 0.6 g を室温に加え、2時間撹拌した。反応混合物より溶剤を留去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:10)に付して精製

339

物 12.5 g が得られた。

【0390】参考例7

N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル-5-  
メトキシ-2-ニトロアニリン

水素化ナトリウム (55%以上含有) 12.0 g を無水 N, N-ジメチルホルムアミド 300 ml に懸濁し、この懸濁液に氷冷下、N-tert-ブトキシカルボニル-5-メトキシ-2-ニトロアニリン 49.6 g の無水 N, N-ジメチルホルムアミド溶液 300 ml を加え、室温で30分間攪拌した。この混合物にヨウ化メチル 17.2 ml を室温で加え、1時間攪拌した後、室温で一夜放置した。反応混合物を約1/5 容量まで濃縮した後、氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去すると、融点 122℃ないし 124℃を有する目的化合物 52.1 g が得られた。

【0391】参考例8

N-メチル-5-メトキシ-2-ニトロアニリン

N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル-5-メトキシ-2-ニトロアニリン 52 g に4規定塩化水素-1, 4-ジオキサン溶液 750 ml を室温で加え、2時間攪拌した。反応混合物より溶剤を留去した後、水および酢酸エチルを加え、炭酸水素ナトリウムで中和した。この混合物に、更に酢酸エチルを加えて抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去すると、融点 107℃ないし 110℃を有する目的化合物 35.3 g が得られた。

【0392】参考例9

5-メトキシ-N-メチル-1, 2-フェニレンジアミン

N-メチル-5-メトキシ-2-ニトロアニリン 35 g のtert-ブタノール溶液 900 ml と酢酸エチル 100 ml の混合液に塩化スズ (II) 二水和物 346 g を室温で加え、60℃で2時間攪拌した。この混合物に水素化ホウ素ナトリウム 11 g を少量ずつ、60℃で約1時間かけて加え、60℃で3時間攪拌した後、室温で2日間放置した。反応混合物を氷水中に加えた後、炭酸水素ナトリウムで中和した。この混合物に酢酸エチルを加えて抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：n-ヘキサン=3：2) に付して精製すると、Rf値=0.18 (シリカゲル薄層クロマトグラフィー；酢酸エチル：n-ヘキサン=1：1) を有する目的化合物 21.9 g が得られた。

【0393】参考例10

トリメチルベンゾキノ

340

ml 溶液に、塩化鉄 (III) 25.6 g を水 50 ml に懸濁させた懸濁液を室温で加えて1時間攪拌し、2日間放置した。溶剤を約半分まで濃縮した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：n-ヘキサン=1：6) に付して精製すると、Rf値=0.48 (シリカゲル薄層クロマトグラフィー；酢酸エチル：n-ヘキサン=1：6) を有する目的化合物 16.9 g が得られた。

【0394】参考例11

2, 3, 6-トリメチルベンゾキノ-4-オキシム

トリメチルベンゾキノ 16.9 g のメタノール溶液 150 ml に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (7.04 g) の水溶液 30 ml を室温で加えて2時間攪拌し、2日間放置した。反応混合物に水 1000 ml を加えた後、析出物をろ取した。この析出物を酢酸エチル-n-ヘキサン混合液で再結晶して精製すると、融点 188℃ないし 190℃を有する目的化合物 11.2 g が得られた。

【0395】参考例12

4-ヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルアニリン

2, 3, 6-トリメチルベンゾキノ-4-オキシム 36.15 g と1規定水酸化ナトリウム水溶液 880 ml の混合物にハイドロサルファイトナトリウム 152 g を氷冷下で加えた後、室温で1時間攪拌し、1夜放置した。反応混合物を氷中に加えて、5規定塩酸水溶液で pH を4乃至5に調整した後、炭酸水素ナトリウムで中和した。これを酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去して得られた結晶にイソプロピルエーテルを加えてろ取し、イソプロピルエーテルで洗浄すると、融点 131℃ないし 134℃を有する目的化合物 30.1 g が得られた。

【0396】参考例13

N-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-  
2, 3, 5-トリメチルアニリン

4-ヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルアニリン 20 g のテトラヒドロフラン 500 ml 溶液に、室温でトリエチルアミン 22.0 ml を加え、更にtert-ブチルジカーボネート 34.6 g を加えて6時間攪拌した後、1夜放置した。反応混合物より溶剤を留去した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去して得られた結晶にn-ヘキサンを加えて結晶をろ取し、n-ヘキサンで洗浄すると、融点 158℃ないし 161℃を有する目的化合物 31.9 g が得られた。

【0397】参考例14

アニリン

無水テトラヒドロフラン 300mlに水素化アルミニウムリチウム 6.8gを懸濁させた懸濁液に、N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル-4-ヒドロキシ-2,3,5-トリメチルアニリン 15gの無水テトラヒドロフラン溶液200mlを氷冷下で加えた後、室温で3時間攪拌し、2時間加熱還流した。反応混合物に水 10mlとテトラヒドロフラン 30mlの混合液を氷冷下で滴下し、過剰の水素化アルミニウムリチウムを分解した。反応混合物を室温で1.5時間攪拌した後、不溶物をセライトを用いてろ去した。この不溶物を酢酸エチルで洗浄し、洗液とろ液とをあわせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。この溶液より溶剤を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン=1：3）に付して精製すると、融点120℃ないし122℃を有する目的化合物 5.1gが得られた。

## 【0398】参考例15

N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル-4-ヒドロキシ-2,3,5-トリメチルアニリン

N-メチル-4-ヒドロキシ-2,3,5-トリメチルアニリン 5.0gのテトラヒドロフラン溶液 70mlにトリエチルアミン 5.0mlおよびジ-tert-ブチルジカーボネート 7.92gのテトラヒドロフラン溶液30mlを室温で加え、1時間攪拌した後、1夜放置した。反応混合物より溶剤を留去した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去して得られた結晶にn-ヘキサンを加えて結晶をろ取し、n-ヘキサンで洗浄すると、融点163℃ないし166℃を有する目的化合物 7.35gが得られた。

## 【0399】参考例16

N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル-4-アセトキシ-2,3,5-トリメチルアニリン

N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル-4-ヒドロキシ-2,3,5-トリメチルアニリン 7.2gの無水テトラヒドロフラン溶液 100mlに、無水トリエチルアミン 5.64mlおよび塩化アセチル 2.9mlを室温で加え、1時間攪拌した後、1夜放置した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去した後、残渣に氷冷したn-ヘキサンを加えて結晶化した。氷冷したn-ヘキサンを加えて結晶をろ取し、氷冷したn-ヘキサンで洗浄すると、融点103℃ないし104℃を有する目的化合物 6.25gが得られた。

## 【0400】参考例17

N-メチル-4-アセトキシ-2,3,5-トリメチル

N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル-4-アセトキシ-2,3,5-トリメチルアニリン 5.45gに、4規定塩化水素-1,4-ジオキサン溶液 100mlを室温で加え、3時間攪拌した。反応混合物より溶剤を留去して得られた結晶にイソプロピルエーテルを加えて結晶をろ取し、イソプロピルエーテルで洗浄すると、融点172℃ないし176℃を有する目的化合物 4.36gが得られた。

## 【0401】参考例18

10 N-メチル-4-アセトキシ-2,3,5-トリメチル-6-ニトロアニリン

N-メチル-4-アセトキシ-2,3,5-トリメチルアニリン塩酸塩 4.3gを氷冷した濃硝酸に加え、氷冷下で10分間攪拌した後、さらに室温で10分間攪拌した。反応混合物を氷水に加え、炭酸水素ナトリウムで中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去した後、残渣にイソプロピルエーテル 50mlおよびn-ヘキサン 50mlを加えて、5分間超音波振動を与えた。不溶の結晶にイソプロピルエーテル：n-ヘキサン（=1：1）混合液を加え、結晶をろ取し、更にイソプロピルエーテル：n-ヘキサン（=1：1）混合液で洗浄すると、融点143℃ないし146℃を有する目的化合物 2.76gが得られた。

## 【0402】参考例19

4-アセトキシ-N-メチル-3,5,6-トリメチル-1,2-フェニレンジアミン

N-メチル-4-アセトキシ-2,3,5-トリメチル-6-ニトロアニリン 2.65gのエタノール 20ml溶液に、酢酸エチル 20mlおよび酸化白金 0.2gを加え、室温でこの混合物に水素ガスを3.5時間導入し、更に40℃で3時間導入した。次いで、反応混合物より酸化白金をろ去し、ろ液より溶剤を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン=1：1）に付して精製すると、融点113℃ないし116℃を有する目的化合物 1.3gが得られた。

## 【0403】参考例20

40 5-(4-メトキシカルボニルメトキシベンジル)-3-トリフェニルメチルチアゾリジン-2,4-ジオン

5-(4-ヒドロキシベンジル)-3-トリフェニルメチルチアゾリジン-2,4-ジオン 120gのアセトン溶液 2.5リットルに炭酸セシウム 126gを加え、更にプロモ酢酸メチル 36mlを室温で加え、1時間攪拌した。反応混合物より溶剤を留去した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。抽出液から溶剤を留去し、油状残渣にジエチルエーテル 1リットルを加え、10分間超音波振動を与えた。析出

343

℃を有する目的化合物 126.3 g が得られた。

【0404】参考例 21

5-(4-メトキシカルボニルメトキシベンジル)チアゾリジン-2,4-ジオン

5-(4-メトキシカルボニルメトキシベンジル)-3-トリフェニルメチルチアゾリジン-2,4-ジオン 344 g を 1,4-ジオキサソ 400 ml に懸濁させた懸濁液に、酢酸 1700 ml、次いで水 400 ml を室温に加え、80℃で5時間攪拌した。反応混合物から溶剤を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン=1:2→2:1→酢酸エチルのみ）に付して精製すると、融点100℃ないし106℃を有する目的化合物 161.7 g が得られた。

【0405】参考例 22

N-tert-ブトキシカルボニル-4-メトキシ-2-ニトロアニリン

水素化ナトリウム（55%以上含有） 0.72 g を無水N,N-ジメチルホルムアミド 30 ml に懸濁させた懸濁液に、4-メトキシ-2-ニトロアニリン 2.5 g の無水N,N-ジメチルホルムアミド溶液 30 ml を室温に加え、10分間攪拌した。次いでこの反応混合物にジ-tert-ブチルジカーボネート 3.57 g の無水N,N-ジメチルホルムアミド溶液 20 ml を室温に加えた後、1時間攪拌した。反応混合物を氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液から溶剤を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン=1:20）に付して精製すると、Rf値=0.39（酢酸エチル：n-ヘキサン=1:20）を有する目的化合物 1.94 g が得られた。

【0406】参考例 23

N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル-4-メトキシ-2-ニトロアニリン

水素化ナトリウム（55%以上含有） 0.46 g、無水N,N-ジメチルホルムアミド 15 ml、ヨウ化メチル 0.66 ml およびN-tert-ブトキシカルボニル-4-メトキシ-2-ニトロアニリン 1.9 g の無水N,N-ジメチルホルムアミド溶液 15 ml を用いて、参考例 7 に準じて反応および後処理を行うと、Rf値=0.34（酢酸エチル：n-ヘキサン=1:5）を有する目的化合物 2.0 g が得られた。

【0407】参考例 24

N-メチル-4-メトキシ-2-ニトロアニリン

N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル-4-メトキシ-2-ニトロアニリン 2.0 g および4規定塩化水素-1,4-ジオキサソ溶液 30 ml を用いて参考例 8 に準じて反応および後処理を行うと、Rf値=

344

る目的化合物 1.17 g が得られた。

【0408】参考例 25

4-メトキシ-N-メチル-1,2-フェエニレンジアミン

N-メチル-4-メトキシ-2-ニトロアニリン 1.16 g、10%パラジウム-炭素触媒 0.3 g およびエタノール 50 ml の混合物に室温で3時間水素ガスを導入した。反応混合物から10%パラジウム-炭素触媒をろ去した後、溶剤を留去すると、Rf値=0.50（酢酸エチル：n-ヘキサン=1:3）を有する目的化合物 1.17 g が得られた。

【0409】参考例 26

5-ベンズイミダゾールカルボン酸メチル

5-ベンズイミダゾールカルボン酸 10 g、メタノール 150 ml および4規定塩化水素-1,4-ジオキサソ溶液 100 ml の混合物に4時間超音波振動を与えた。反応混合物から溶剤を減圧下で留去した後、残渣にメタノール 300 ml および水素化ホウ素リチウム 3.5 g を加え、1時間攪拌した。反応混合物から減圧下で溶剤を留去した後、残渣に食塩水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液から溶剤を留去すると、融点136℃ないし138℃を有する目的化合物 5.44 g が得られた。

【0410】参考例 27

1-ベンジル-5-ベンズイミダゾールカルボン酸メチル

5-ベンズイミダゾールカルボン酸メチル 2.8 g、臭化ベンジル 3.52 g、炭酸カリウム 3 g およびアセトン 50 ml の混合物を室温で3日間攪拌した。反応混合物から溶剤を留去し、残渣に食塩水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、溶剤を留去し、残渣を酢酸エチルおよびn-ヘキサンの混合液で再結晶すると、融点156℃ないし162℃を有する目的化合物 0.94 g が得られた。

【0411】参考例 28

1-ベンジル-5-ベンズイミダゾールメタノール

水素化アルミニウムリチウム 0.23 g を無水テトラヒドロフラン 10 ml に懸濁させた懸濁液に、1-ベンジル-5-ベンズイミダゾールカルボン酸メチル 0.87 g の無水テトラヒドロフラン溶液 18 ml を氷冷下で滴下し、混合物を室温で2時間攪拌した。更に、反応混合物に水素化アルミニウムリチウム 0.11 g および無水テトラヒドロフラン 10 ml を加えて、室温で1時間、ついで50℃油浴上で4.5時間攪拌し、更に2時間加熱還流した。反応混合物を放冷した後、過剰量の硫酸ナトリウム10水和物を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物をセライトを用いてろ過し、ろ液から溶剤を留去した。残渣をエタノールおよび

345

148℃ないし150℃を有する目的化合物 383mgが得られた。

【0412】参考例29

5-〔4-〔1-ベンジルベンズイミダゾール-5-イルメトキシ〕ベンジル〕-3-トリフェニルメチルチアゾリジン-2,4-ジオン

5-(4-ヒドロキシベンジル)-3-トリフェニルメチルチアゾリジン-2,4-ジオン 822mg、アゾジカルボニルジピペリジン 454mg、無水トルエン 6mlおよびトリブチルホスフィン 0.44mlの混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物に1-ベンジル-5-ベンズイミダゾールメタノール 349mgを加え、3時間攪拌した後、室温で10日間放置した。反応混合物から溶剤を留去し、残渣をシリカゲルカ\*

結果を以下に示す。

【0414】

※

	投与量 (mg/kg)	血糖降下率 (%)
実施例1	1	27.2
製造例1	1	36.2
製造例2	1	11.2
製造例3	1	19.3

表から、本発明の化合物は優れた効果を示した。

【0415】試験例2 アルドース還元酵素阻害作用  
牛の水晶体のアルドース還元酵素はS.Hyman およびJ.H. Kinoshita [J.Biol.Chem., 240巻、877頁 (1965年)] およびK.Inagaki, I.Miwa およびJ.Okuda [Arch.Biochem. Biophys., 216巻、337頁 (1982年)]に記載の方法によって分離および部分精製した。そして、その活性はVa★

\*ラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：n-ヘキサン=3：1→1：0) に付して精製すると、軟化点90℃ないし91℃を有する目的化合物 0.32gが得られた。

【0413】試験例1 血糖降下作用

体重 40g以上で高血糖状態を示す雄性 KK マウスに各化合物を ポリエチレングリコール400：水=1：1の溶剤に混合して経口投与し、飽食条件下で18時間放置した。次いで無麻酔下で尾静脈より採血し、グルコースアナライザー GL-101 (商標名、三菱化成 (株) 製) またはグルコローダー F (商標名、シノテスト (株) 製) にて血糖値を測定した。血糖降下率は以下の式より求めた。

血糖降下率 (%) =

$$\frac{[(\text{溶剤投与群血糖値} - \text{化合物投与群血糖値}) / \text{溶剤投与群血糖値}] \times 100}{\text{表 6}}$$

※【表138】

表 6

★rma et al. [Biochem. Pharmac., 25巻、2505頁 (1976年)]に記載の方法により光度的に測定した。酵素活性の阻害は本発明の化合物の5μg/ml濃度で測定した。

【0416】結果を以下の表に示す。

【0417】

【表139】

表 7

	5 μg/ml 濃度における 阻害率 (%)	IC <sub>50</sub> (μg/ml)
製造例1	80.3	0.77
製造例2	79.6	1.40

【0418】試験例3 毒性

実験動物としてF344系雄性ラットを用いた。実験には一群5匹を用いた。被験化合物は各動物に経口で50mg/ml体重量が2週間投与された。被験化合物は実施例1および製造例1で得られた化合物である。動物は投与後2週間観察された。そして、その期間中、被験化合物に起因した異常はなんら見られなかった。各動物に対する実質投与量の観点から、死亡率0は本発明の化合物の毒性が非常に低いことを示している。

【発明の効果】本発明の一般式(1)を有する縮合複素環化合物またはその塩は、インスリン抵抗性、高脂血症、高血糖症、妊娠糖尿病、肥満症、耐糖能不全状態、糖尿病合併症、動脈硬化症、白内障および多嚢胞卵巣症候群等を改善し、更にアルドース還元酵素阻害作用、5-リボキシゲナーゼ阻害作用および過酸化脂質生成抑制作用を有しており、したがって高脂血症、高血糖症、肥満症、耐糖能不全、高血圧症、骨粗鬆症、悪液質、脂肪肝、糖尿病合併症、動脈硬化症、白内障等の予防薬および治療薬として有用である。

347

病、多嚢胞卵巣症候群等のようなインスリン抵抗性に起因する疾病の予防薬および／または治療薬、ならびに炎症性疾患、アクネ、日焼け、乾癬、湿疹、アレルギー性\*

348

\* 疾患、喘息、G I潰瘍、心血管性疾患、アテローム性動脈硬化症および虚血性疾患により惹起される細胞損傷等の予防薬および／または治療薬として有用である。

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>5</sup>

識別記号

F I

A 6 1 K 31/00

6 2 9

A 6 1 K 31/00

6 2 9

31/425

6 0 2

31/425

6 0 2

(72)発明者

柳沢 宏明

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共  
株式会社内

(72)発明者

掘越 大能

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共  
株式会社内

(72)発明者

藤本 光一

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共  
株式会社内

(72)発明者

吉岡 孝雄

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共  
株式会社内

(72)発明者

藤原 俊彦

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共  
株式会社内

(58)調査した分野(Int.Cl.<sup>5</sup>, DB名)

CAPLUS (STN)

REGISTRY (STN)